

## Tema 1: Farmacología del sistema nervioso autónomo (SNA)

### Respuesta a la estimulación del SNA:

	Simpático	Parasimpático
<b>Corazón</b>	$\beta_1$ : $\uparrow$ automaticidad, velocidad de conducción, frecuencia cardiaca y contractilidad	$M_2$ : $\downarrow$ actividad
<b>TGI</b>	$\downarrow$ actividad y secreciones	$\uparrow$ actividad y secreciones
<b>Respiratorio</b>	$\beta_2$ : broncodilatación	$M_2$ - $M_3$ : broncoconstricción
<b>Ojo</b>	Midriasis	Miosis
<b>Vejiga</b>	Relaja el detrusor y contrae el esfínter (dificulta la micción)	Contrae el detrusor y relaja el esfínter (favorece la micción)
<b>Páncreas</b>	$\alpha_2$ : $\downarrow$ secreción de insulina $\beta_2$ : $\uparrow$ secreciones, $\uparrow$ GNG y $\uparrow$ glucogenólisis	} $\uparrow$ Glucemia

Recuerda que las acciones derivadas de la activación  $\alpha_1$  y  $\beta_2$  son esencialmente opuestas.

## Tema 2: Fármacos Colinérgicos

1.- **De acción directa:** activan directamente receptores muscarínicos.

1.1.- Ésteres de colina: con ácido acético (**acetilcolina**, metacolina), con ácido carbámico (carbacol, **betanecol** = carbamil- $\beta$ -metilcolina). La esterificación con carbámico y la metilación en  $\beta$ , aumentan la resistencia a la hidrólisis. La metilación en  $\beta$  también reduce la activación de receptores nicotínicos.

1.2.- Alcaloides naturales. Efectos preferentemente muscarínicos: muscarina, **pilocarpina** (AT: glaucoma), arecolina.

2.- **De acción indirecta:** inhibidores de la acetilcolinesterasa (ACE)  $\rightarrow$  activación muscarínica y nicotínica.

2.1.- Edrofonio ( $\rightarrow$  diagnóstico de Miastenia Gravis).

2.2.- Carbamatos: **piridostigmina**, **neostigmina**, **fisostigmina**.

2.3.- **Organofosforados:** inactivan de forma irreversible la ACE por fosforilación. Muy liposolubles.

Toxicidad. Uso como insecticidas (paration, malation) y gases de guerra (sabín, tabún). En las primeras 12 horas, la hidrólisis del enlace y la reactivación de la ACE puede conseguirse con oximas: **pralidoxima**, **obidoxima**.

2.4.- **Donepezilo**, **rivastigmina** y **galantamina**. AT: enfermedad de Alzheimer.

AT: parálisis muscular postanestésica inducida por fármacos bloqueantes de la placa motriz (neostigmina + atropina); miastenia gravis (neostigmina, que no atraviesa la BHE y edrofonio para el diagnóstico); íleo paralítico y retención urinaria (betanecol); Enfermedad de Alzheimer (donepezilo, rivastigmina y galantamina); y glaucoma (pilocarpina).

### Tratamiento del Glaucoma

Grupo	Fármacos	MA
<b>Colinérgicos</b>	Pilocarpina	Aumentan el drenaje del humor acuoso a través del sistema trabecular.
<b>Adrenérgicos <math>\alpha_2</math></b>	Apraclonidina, clonidina, dipivefrina, brimonidina	Aumentan el drenaje del humor acuoso a través del sistema trabecular.
<b>Análogos de prostaglandinas</b>	Latanaprost, travoprost, bimatoprost RA: pigmentación oscura del iris, aumento de las pestañas.	Aumentan el drenaje del humor acuoso a través del sistema uveoescleral. Son los más potentes.
<b>Betabloqueantes</b>	Betaxolol, timolol, levobunolol	Reducen la producción del humor acuoso. Son la primera elección.
<b>Inhibidores de la anhidrasa carbónica (isoenzima II)</b>	Acetazolamida, diclorfenamida, dorzolamida, brinzolamida	Reducen la producción del humor acuoso.

### Tema 3: Fármacos Antagonistas Muscarínicos

1.- **De estructura terciaria: atropina, oxibutinina, biperideno, prociclidina, trihexifenidilo.**

2.- **De estructura cuaternaria: butilescopolamina, ofilonio, ipratropio, tiotropio.**

- AT: - Hiperactividad gastrointestinal (espasmos, cólicos y diarrea), cinetosis (escopolamina) e *incontinencia urinaria* (**oxibutinina, trospio, tolterodina, solifenacina, fesoterodina**).
- Medicación preanestésica, para reducir la secreción salival y traqueobronquial (atropina).
  - Asma y EPOC (**ipratropio, tiotropio, glicopirronio, aclidinio, umeclidinio**).
  - *Aplicaciones oftálmicas*: midriasis exploratoria (tropicamida, ciclopentolato). Pueden aumentar la presión intraocular y causar un ataque agudo de glaucoma.
  - *Bloqueos AV* o bradicardias (atropina).
  - Enfermedad de Parkinson y reacciones extrapiramidales por fármacos (biperideno).

*Nota: en cursiva las AT que coinciden con AT de adrenérgicos.*

RAM: diplopia, visión borrosa (por cicloplejía = parálisis del musculo ciliar y, por lo tanto, de la acomodación), sequedad de boca, retención urinaria, estreñimiento.

### Tema 4: Fármacos Adrenérgicos

#### De acción preferente $\alpha$

##### 1.- **Agonistas $\alpha_1$**

1.1.- Simpaticomiméticos de uso sistémico:

- **efilefrina, metoxamina, midodrina**. AT: hipotensión.
- **fenilefrina, fenilpropanolamina**. AT: descongestionantes en preparados anticatarrales/antigripales.

1.2.- Simpaticomiméticos de aplicación tópica: **nafazolina, oximetazolina, tramazolina** → descongestión de mucosas respiratoria y conjuntiva. Pasado su efecto, puede aparecer congestión de rebote por vasodilatación, que induce a repetir su administración en círculo vicioso.

2.- **Agonistas  $\alpha_2$** : **clonidina**. AT: hipertensión arterial; síndrome de abstinencia a opiáceos.

#### De acción preferente $\beta$

2.1.- **Agonistas  $\beta_1$** : **dobutamina, dopamina**: estimulan la actividad cardíaca. AT: insuficiencia cardíaca aguda.

2.2.- **Agonistas  $\beta_2$** :

- **SABA** (Short-Acting Beta Agonists): **salbutamol, fenoterol y terbutalina**.
- **LABA** (Long-Acting Beta Agonists): **bambuterol, salmeterol, formoterol, indacaterol, vilanterol, olodaterol, carmoterol, milveterol**.
- **ritodrina**: inhibe las contracciones uterinas. AT: amenaza de parto prematuro.

2.3.- **Agonistas  $\beta_3$** : **mirabegron**. AT: incontinencia urinaria de vejiga hiperactiva.

#### De acción mixta

- **efedrina, pseudoefedrina**. AT: descongestionantes en preparados anticatarrales/antigripales.
- **anfetaminas**. Activación generalizada del SNC (por mecanismos directos e indirectos). FC: son bases, por tanto su eliminación urinaria se ve aumentada al acidificar la orina.

AT: bloqueo AV (adrenalina). Shock anafiláctico (adrenalina SC). Vasoconstricción local, para retrasar la absorción de anestésicos locales y prolongar su efecto (adrenalina). Vasoconstricción local, acción descongestionante de mucosas (ej: oximetazolina). Midriasis exploratoria de la retina (fenilefrina); no aumentan la presión intraocular ni causan cicloplejia. Las anfetaminas en narcolepsia; como anorexígenos; y en síndrome del niño hiperactivo (metilfenidato). Crisis asmáticas (salbutamol). Amenaza de parto prematuro (ritodrina). Incontinencia urinaria (mirabegron).

## Tema 5: Fármacos que Reducen la Actividad Simpática

### 1.- Antagonistas $\alpha_1$

1.1.- Bloqueo irreversible: fenoxibenzamina (oral).

1.2.- Bloqueo reversible:

- **Quinazolinás: prazosina, terazosina, doxazosina.** AF: vasodilatación arterial y venosa → reducción de la precarga y postcarga cardíacas. AT: hipertensión arterial; síndrome de Raynaud; hipertrofia prostática benigna. RA: hipotensión ortostática, disfunción sexual, rinitis y congestión nasal, síndrome de iris flácido en cirugía de cataratas.

Tratamiento de la hiperplasia prostática benigna:  $\alpha_1$ -bloqueantes. Alternativas: inhibidores de 5 $\alpha$ -reductasa (finasterida, dutasterida), extracto de *Serenoa repens*, extracto de *Prunus africana*.

**Tamsulosina, silodosina:**  $\alpha_1$ -bloqueantes selectivos de los receptores  $A_1$  (predominan en la próstata). AT: hipertrofia prostática benigna. NO son útiles en hipertensión arterial ni en insuficiencia cardíaca. RA: menor incidencia de hipotensión; síndrome de iris flácido.

- Imidazolinás: fentolamina. AT: vía IV en emergencia hipertensiva del feocromocitoma.

- **Derivados ergóticos:** alcaloides naturales presentes en el hongo del cornezuelo del centeno (*Claviceps purpurea*) y sus derivados:

- **Ergotamina, dihidroergotamina:** a dosis terapéuticas: agonista  $\alpha_1$ ; a dosis altas: antagonista  $\alpha_1$ . AT: crisis de migraña. RA: activa la ZGQAP → náuseas y vómitos; ergotismo crónico: aparición de cefaleas y extremidades frías → gangrena. CI: en los enfermos que padecen claudicación intermitente, angina de pecho y mujeres embarazadas.

- **Bromocriptina, pergolida, lisurida:** estimulan receptores dopaminérgicos → tratamiento del Parkinson, acromegalia y supresión de la lactancia.

- **Metilergobasina.** AF: aumenta las contracciones uterinas en el posparto. AT: útero atónico y hemorragias uterinas del posparto.

- **Metisergida:** AT: profilaxis de la migraña. RA: fibrosis pulmonar.

- **Urapidil.** AT: hipertensión arterial.

### 2.- Antagonistas $\beta$ -adrenérgicos = $\beta$ -bloqueantes. Son ariloxipropanolaminas.

("Cardioselectivos")

**$\beta_1$ -bloqueantes**

**$\beta$ -bloqueantes no selectivos**

Atenolol

Propranolol

Metoprolol

Sotalol

Esmolol

Timolol

Bisoprolol

Nadolol

Acebutolol

Pindolol

celiprolol

Alprenolol

dilevalol

Labetalol

nebivolol

Carvedilol

} y  $\beta_2$ -agonista

} y modulador de NO

} y  $\alpha_1$ -bloqueante

- Selectividad de la acción  $\beta_1$ -bloqueante: la cardioselectividad ( $\beta_1$ ); desaparece a dosis altas.
- FC: alto EPP → alta tasa de extracción (eliminación flujo dependiente). Propranolol → metabolito activo: 4-hidroxiopropranolol, que tiene una vida media corta.
- Síndrome de retirada o abstinencia: la supresión brusca de  $\beta$ -bloqueantes → dolor precordial, arritmias, infarto de miocardio, e incluso muerte. La suspensión del tratamiento debe hacerse de forma progresiva.
- AT:
  - Angina de esfuerzo (pero están contraindicados en la de reposo) y postinfarto de miocardio.
  - Hipertensión arterial (uno de los 5 grupos de entrada).
  - Arritmias cardíacas (grupo II de la clasificación de Vaughan-Williams).
  - Glaucoma de ángulo abierto.
  - Hipertiroidismo, para controlar las manifestaciones cardiovasculares de las crisis hipertiroideas.
  - Profilaxis de la migraña.
  - Temblor esencial (de elección).
  - Ansiedad (reducen las manifestaciones somáticas del "pánico de escena").
  - Insuficiencia cardíaca crónica y grave: carvedilol, bisoprolol, nebivolol, metoprolol.
- CI: en pacientes asmáticos y en angina de reposo.

## Tema 6: Farmocología de la Placa Motriz

### 1.- Facilitación de la transmisión neuromuscular:

1.1.- Aumento de la liberación de acetilcolina: 4-aminopiridina (= dalfampridina) y 3,4-diaminopiridina (= ami-fampridina). AT: síndrome Eaton-Lambert.

1.2.- **Inhibidores de la ACE:** piridostigmina y **neostigmina** (no atraviesan BHE). AT: miastenia gravis.

### 2.- Inhibición de la transmisión neuromuscular:

2.1.- **A nivel presináptico: toxina botulínica** (A y B).

- MA: inhibe liberación de acetilcolina.

- AT: blefaroespasma, espasmo hemifacial, tortícolis, estrabismo, acalasia, hiperhidrosis, arrugas, migraña.

2.2.- **A nivel postsináptico:**

- **Bloqueantes no despolarizantes:** ("paquicurares")

- Distancia curarizante: 2 N<sup>+</sup> separados por 1-1,5nm.

- MA: antagonistas competitivos del receptor de acetilcolina N<sub>M</sub>.

- AT: parálisis muscular en intervenciones quirúrgicas.

- Son:

- **D-tubocurarina** (← *Chondrodendron*).

- aminoesteroides: **pancuronio, vecuronio, rocuronio**.

- bencilisoquinolonas: **cisatracurio, atracurio** (se degrada espontáneamente a temperatura y pH plasmáticos (fármaco blando) por degradación de Hofmann → acción corta).

**Sugammadex.** MA: ciclodextrina que encapsula relajantes musculares aminoesteroides. AT: revertir la parálisis muscular inducida por rocuronio > vecuronio >>> pancuronio.

- **Bloqueante despolarizante: succinilcolina** = suxametonio. Es succinildicolina (dos N<sup>+</sup>). ("leptocurare").

- FC: hidrólisis rápida (fármaco blando) por las pseudocolinesterasas de plasma y hígado → acción breve. Polimorfismo genético: individuos con déficit de colinesterasa → parálisis muscular y apnea prolongadas.

- AT: parálisis muscular en intervenciones de corta duración.

- RA: síndrome de hipertermia maligna (← se previene y trata con dantroleno).

## Tema 7: Anestésicos Locales

- MA: bloquean el canal de Na<sup>+</sup>voltaje-dependiente (desde el interior celular). Son:

- ésteres: **pro-, coca-, tetra-, benzocaína**.

- amidas: **lido-, bupí-, mepí-, prílo, etidocaína**. FC: mayor duración de acción.

- **pramocaína** (ni enlace éster ni amida).

- Puede asociarse adrenalina (=epinefrina) para provocar vasoconstricción, retrasar su absorción y prolongar su efecto.

## Tema 8: Mediadores Celulares I: Histamina y Serotonina

### A. Farmacología de la HISTAMINA

#### 1.- Antihistamínicos-H<sub>1</sub>

- **difenhidramina, clemastina, clorfeniramina, hidroxizina, prometazina.**

- antieméticos y anticinetóticos: **dimenhidrinato, meclozina.**

- hipnóticos: **doxilamina, hidroxizina.**

- acción antitusígena: difenhidramina.

- además inhibe la liberación de histamina: **ketotifeno** (AT: profilaxis de crisis asmáticas).

- además actividad antiserotonérgica: **ciproheptadina, pizotifeno** (AT: profilaxis de migraña, anorexia).

- además antagonistas del calcio "del área cerebral": **flunarizina, cinarizina.**

- antihistamínicos de 2ª generación: no atraviesan BHE (→ menor somnolencia): terfenadina, astemizol, **cetirizina, ebastina, loratadina, bilastina, rupatadina.**

- RA: somnolencia, cansancio, bloqueo colinérgico, fotosensibilidad (prometazina). Terfenadina y astemizol retirados por riesgo de arritmias cardíacas (síndrome de QT largo y torsade de pointes).

**2.- Inhibidores de la liberación de histamina:** cromoglicato, nedocromilo y ketotifeno (este también es anti-H<sub>1</sub>). No tienen efecto broncodilatador. AT: en profilaxis, pero no en crisis asmáticas.

**3.- Antihistamínicos-H<sub>2</sub>:** cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina, ebrotidina.

## **B. Farmacología de la SEROTONINA** (= 5-hidroxitriptamina)

### **1.- Fármacos antiserotonérgicos:**

1.1.- **Antagonistas 5-HT<sub>1</sub> y 5-HT<sub>2</sub>.** Ciproheptadina, pizotifeno: propiedades antiserotonérgicas, antihistamínicas-H<sub>1</sub> y anticolinérgicas. Activan hipotálamo lateral (hambre) e inhiben hipotálamo medial (saciedad). AT: anorexia, profilaxis de la migraña.

1.2.- **Antagonistas 5-HT<sub>3</sub>.** AT: náuseas y vómitos por quimioterapia, radioterapia y cirugía.

- benzamidas: **metoclopramida**.

- **ondansetrón, granisetron, tropisetron**, dolasetron, palonosetrón, ramosetrón.

### **2.- Fármacos agonistas serotoninérgicos:**

2.1.- **Agonista 5-HT<sub>1A</sub>:** buspirona, azaspirodecanodiona con actividad ansiolítica.

2.2.- **Agonistas 5-HT<sub>1B</sub> y 5-HT<sub>1D</sub>:** triptanes: **sumatriptán, naratriptán, rizatriptán, zolmitriptán**. Producen vasoconstricción de las arterias cerebrales. AT: crisis de migraña.

RA: vasoconstricción coronaria, dolor precordial y angina de pecho.

### **Manejo de la migraña:**

**\*\* Profilaxis** (si 3 o más ataques agudos al mes):

1.- **β-bloqueantes.** Son eficaces: propranolol, atenolol, metoprolol, nadolol. Llegar a dosis altas antes de abandonarlos como ineficaces.

2.- **Antagonistas del calcio: flunarizina.**

3.- **Antiepilépticos:** ácido valproico, **topiramato**.

4.- **Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina)** o IMAO; no los ISRS.

5.- **Erenumab, eptinezumab, fremanezumab y galcanezumab.**

- MA: mAb humanizados frente al péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP).

- FC: administración SC.

- AT: profilaxis de la migraña.

6.- **“Gepantes”:** atogepant, ubrogepant, rimegepant.

- MA: antagonistas del receptor CGRP.

- FC: vía oral.

- AT: profilaxis y tratamiento del episodio agudo de la migraña.

- RA: gastrointestinales, somnolencia, pérdida de peso.

7.- Antiserotonérgicos: pizotifeno, ciproheptadina.

**\*\* Tratamiento** del episodio agudo (crisis):

1.- Los **AINE** (AAS, naproxeno, ibuprofeno, ketorolaco) son de primera elección, sobre todo en cuadros leves-moderados, especialmente al comienzo del ataque.

2.- **Triptanes.** De elección en migrañas moderadas-graves.

3.- **Derivados ergotamínicos.** Eficacia intermedia entre AINE y triptanes. Se usa por vía oral ergotamina asociada a cafeína y dihidroergotamina por vía rectal.

4.- **Corticoides** (metilprednisolona) cuando existe estatus migrañoso.

5.- **Ditanos: lasmiditán.**

- MA: agonista selectivo del receptor 5-HT<sub>1F</sub> en la vía trigeminal, lo que reduce el dolor, sin el efecto vasoconstrictor de los triptanes.

- RA: - síndrome serotoninérgico; somnolencia, reducción de la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

6.- **“Gepantes”:** atogepant, ubrogepant, rimegepant.

2.3.- **Agonistas 5-HT<sub>4</sub>.** Benzamidas: **cinitaprida, metoclopramida, cleboprida** → acción procinética sobre el tracto gastrointestinal.

## Tema 9: Mediadores Celulares II: Eicosanoides

- 1.- **Prostaglandina E<sub>1</sub> = alprostadilo**. AF: vasodilatación. AT:
  - IV: para mantener abierto el ductus arteriosus en la transposición de las grandes arterias; síndrome de Raynaud.
  - Intracavernosa: diagnóstico y tratamiento de la disfunción eréctil. RA: priapismo, fibrosis peneana.
- 2.- **Misoprostol**: derivado metilado de PGE<sub>1</sub>.
  - AT: prevención de las lesiones gastroduodenales inducidas por AINE; no es eficaz en su tratamiento.
  - RA: diarrea, contracciones uterinas → contraindicado en mujeres embarazadas, por riesgo de aborto.
- 3.- **Prostaglandina E<sub>2</sub> = dinoprostona**. AT: inducción del parto.
- 4.- **Prostaciclina o PGI<sub>2</sub> = epoprostenol**. Actividad vasodilatadora y antiagregante plaquetaria.
  - AT: en técnicas de circulación extracorpórea; hipertensión pulmonar.
- 5.- **Iloprost**: análogo de prostaciclina.
  - AT: síndrome de Raynaud, hipertensión pulmonar, enfermedad de Buerger.
- 6.- **Treprostinil**. AT: hipertensión pulmonar.

## Tema 10: Mediadores Celulares III: Péptidos, Cininas y otros

Inhibidores de la liberación de renina: β-bloqueantes, clonidina.

Inhibidores de renina: **aliskirén**. AT: hipertensión arterial. RA: hiperpotasemia.

Inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina = IECA:

- Fármacos: **captopril** (grupo sulfhidrilo), **lisinopril** (grupo carboxilo).
- Profármacos ésteres: el resto (zofenopril, alacepril, enalapril, fosinopril, quinapril, ramipril).
- AT: hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca congestiva, tratamiento precoz del postinfarto agudo de miocardio, prevención de la nefropatía diabética (son de elección en hipertensos diabéticos).
- RA: tos seca persistente (por inhibición de la degradación de bradicinina), angioedema, hiperpotasemia y teratogenia (contraindicados en embarazo).

Antagonistas del receptor AT<sub>1</sub> de la angiotensina II (ARA): **losartán** (único que es profármaco), valsartán, irbesartán, candesartán, eprosartán, telmisartán, olmesartán.

- estructura: ácido 1-bencil-5-imidazolilacético.
- AT: como IECA.
- RA: hiperpotasemia, teratogenia. No inhiben la degradación de bradicinina → no producen tos.

**Icatibant**: MA: antagonista del receptor B<sub>2</sub> de bradicinina. AT: ataque agudo de angioedema hereditario.

**Lanadelumab**: AT: prevención de crisis recurrentes de angioedema hereditario.

**Belimumab**: MA: mAb frente a la proteína humana estimuladora del linfocito B. AT: LES.

**Tafamidis**: MA: estabilizador de transtiretina. AT: Amiloidosis por transtiretina.

**Siltuximab**: MA: mAb anti IL-6. AT: enfermedad de Castleman multicéntrica.

**Nusinersen**: AT: atrofia muscular espinal 5q.

## Tema 11: Analgésicos, Antipiréticos y Antiinflamatorios No Esteroides

- MA: inhibición de la COX. COX-1: constitucional. COX-2: inducible por agentes inflamatorios. **Son inhibidores selectivos de la COX-2: COXIBS** y relativamente selectivos **nabumetona (→ 6-NMA), meloxicam, diclofenaco**.

- AF: analgésica, antipirética y antiinflamatoria (excepción: paracetamol). Presentan acción antiagregante plaquetaria; excepciones: paracetamol; además, los coxibs son aterotrombóticos, por inhibir la formación de prostaciclina (PGI<sub>2</sub>).

- RA: lesionan la mucosa gastroduodenal, nefropatía con retención de sodio y agua, alteraciones hematológicas, reacciones de hipersensibilidad,...; excepción: paracetamol.

- 1.- **Salicilatos: ácido acetilsalicílico** (inhibición irreversible de la COX-1) y derivados: acetilsalicilato de lisina (más hidrosoluble, para administración parenteral), benorilato (= AAS esterificado con paracetamol).
  - FC: elevada UPP → interacciones por desplazamiento. Eliminación pH-dependiente, mayor a pH alcalino.

- RA: gastrointestinales, renales, acúfenos, síndrome de Reye (en niños con infecciones víricas).
- Intoxicación: vómitos, acúfenos, alcalosis respiratoria, acidosis metabólica. La gravedad de la intoxicación depende del nivel plasmático en relación con el tiempo postingestión: nomograma de Done. Tratamiento: lavado gástrico, carbón activo, hidratación, alcalinización urinaria, hemodiálisis.
- I: en pacientes tratados con anticoagulantes orales aumentan la incidencia de hemorragias por: 1) capacidad ulcerógena, 2) desplazamiento UPP; y 3) inhibición de la agregación plaquetaria → usar paracetamol.
- AT: dolor (posible asociación con analgésico opiáceo menor, codeína), antiinflamatorio en síndromes articulares (artritis reumatoide), fiebre.

## 2.- Paraaminofenoles: paracetamol.

- AT: antipirético y analgésico (escasa actividad antiinflamatoria).
- RA: es el menos lesivo sobre la mucosa gastroduodenal. Una pequeña fracción se convierte en un metabolito tóxico: N-acetilbenzoquinoneimida, que es conjugado y neutralizado normalmente por glutatión. A dosis elevadas, se excede la capacidad de neutralización, y la N-acetilbenzoquinoneimida reacciona con proteínas hepáticas → hepatotoxicidad.
- Intoxicación: cuadro tóxico de necrosis hepática. La gravedad de la intoxicación depende del nivel plasmático en relación con el tiempo postingestión: nomograma de Rumack-Matthew. Tratamiento: lavado gástrico, tratamiento sintomático, y neutralización del metabolito tóxico con **N-acetilcisteína**.
- Propacetamol**: profármaco de paracetamol, más hidrosoluble, para administración parenteral.

## 3.- Derivados pirazólicos:

- 3.1.- Pirazolonas: propifenazona, **metamizol = dipirona**. Poco antiinflamatorio y gran acción espasmolítica, menos gastrolesivo y sin complicaciones hemorrágicas. RA: agranulocitosis, anemia aplásica.
- 3.2.- Pirazolidindionas: **fenilbutazona**. AF: destaca su acción antiinflamatoria; propiedades uricosúricas. FC: alta UPP → saturación (cinética no lineal). AT: artritis reumatoide; gota.

## 4.- Ácidos arilpropiónicos: ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, piketoprofeno.

Poseen un centro estereogénico; su actividad se debe al isómero S (eutómero).

## 5.- Ácidos arilacéticos:

- 5.1.- Indolacético: **indometacina**. AF: destaca su acción antiinflamatoria. AT: artritis reumatoide, gota, cierre del conducto arterioso en el recién nacido. RA: gastrointestinales; y neurológicas (cefalea, confusión mental), que se evitan administrándola por la noche antes de acostarse.
- 5.2.- Pirrolacético: **ketorolaco**. RA: hemorragia digestiva, perforación intestinal.
- 5.3.- Fenilacético: **diclofenaco, aceclofenaco**.

## 6.- Ácidos N-arilantranílicos (=fenamatos): ácido mefenámico, flufenámico, niflúmico.

## 7.- Oxicams: piroxicam, droxicam (profármaco → piroxicam), tenoxicam, meloxicam.

Circulación enterohepática → son los AINE con mayor semivida. RA: alteraciones gastrointestinales, y dérmicas graves.

## 8.- Nabumetona: profármaco → ácido 6-metoxi-2-naftilacético (6-NMA). AT: artritis reumatoide, osteoartritis.

## 9.- COXIBS: celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib; parecoxib es un profármaco parenteral de valdecoxib. RA: rofecoxib retirado por aumento del riesgo de accidentes aterotrombóticos; parece ser un efecto de grupo, debido a su capacidad para inhibir la síntesis de prostaciclina.

# Tema 12: Artritis reumatoide

## Farmacos antiartríticos

1.- **AINE**: tratamiento sintomático → alivio del dolor y reducción de la expresión inflamatoria, pero la enfermedad prosigue su evolución.

## 2.- **Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FAME)** de primera línea:

- 2.1.- **Metotrexato**. MA: 1) inhibición de la dihidrofolato reductasa; y 2) inhibe la síntesis de purinas. Es el fármaco de primera línea de tratamiento.
- 2.2.- Cloroquina, **hidroxicloroquina**. RA: retinopatía dosis-dependiente.
- 2.3.- Sulfasalazina. AF: propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras.
- 2.4.- **Leflunomida**: profármaco → teriflunomida, inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa.
  - RA: hepatotoxicidad (control de transaminasas), alteraciones sanguíneas (controles hematológicos) y teratogenia (medidas anticonceptivas), hipertensión, colitis.

## 3.- **FAME de segunda línea (biológicos)**:

### 3.1.- **Fármacos anti-TNF $\alpha$** :

- 3.1.1.- Infliximab:** mAb quimérico frente a TNF $\alpha$ . AT: artritis reumatoide, Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis.
- 3.1.2.- Adalimumab y golimumab:** mAb plenamente humanos frente a TNF $\alpha$ . AT: artritis reumatoide, artritis psoriásica, psoriasis, espondilitis anquilosante, enfermedad inflamatoria intestinal.
- 3.1.3.- Certolizumab:** mAb pegilado frente a TNF $\alpha$ . AT: artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal.
- 3.1.4.- Etanercept:** forma recombinante del receptor p75 para el TNF $\alpha$ . AT: artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis.

Otros:

**Anakinra:** MA: antagonista del receptor de IL-1. AT: artritis reumatoide.

**Canakinumab:** MA: mAb frente a la IL-1. - AT: síndromes periódicos asociados a criopirina, artritis reumatoide, artritis gotosa, artritis idiopática juvenil.

**Abatacept:** MA: unión a CD80 y CD86  $\rightarrow$  inhibición de señal coestimuladora de linfocitos T CD28. - AT: artritis reumatoide, artritis psoriásica.

**Tocilizumab, sarilumab:** MA: mAb frente al receptor de IL-6. AT: artritis reumatoide.

**Tofacitinib, upadacitinib, baricitinib, filgotinib.**

- MA: inhibición de kinasas de Janus (JAK1, 2 y 3).
- AT: artritis reumatoide.
- RA: tromboembolismo venoso, infecciones respiratorias (tuberculosis).

## Tema 13: Fármacos Analgésicos Opiáceos

- Morfina: alcaloide fenantrénico del opio (= látex desecado obtenido por incisión en las cápsulas parcialmente maduras de *Papaver somniferum*; contenido en morfina = 10-15%).

1.- **Agonistas puros:** agonistas muy preferentes y selectivos sobre receptores  $\mu$ .

1.1.- **Morfina.** AF:

- Analgesia. Actúa a nivel límbico y cortical  $\rightarrow$  suprime la sensibilidad dolorosa, atenúa el tono angustioso del dolor y lo sustituye por una sensación de bienestar.
- Depresión respiratoria y depresión del centro de la tos  $\rightarrow$  actividad antitusígena.
- Hipotermia.
- Miosis.
- Activación de la ZGQAP  $\rightarrow$  náuseas y vómitos.
- Retención urinaria y retraso del vaciado gástrico y del tránsito intestinal  $\rightarrow$  estreñimiento.
- Tolerancia; dependencia física y psíquica.
- FC: elevado EPP  $\rightarrow$  baja biodisponibilidad por vía oral. Glucuronidación  $\rightarrow$  morfina 6-glucurónido, activo.
- Intoxicación: tratamiento con naloxona IV.
- Tratamiento del síndrome de abstinencia: clonidina.

1.2.- **Heroína = diacetilmorfina:** muy adictógena.

1.3.- **Codeína = metilmorfina:** analgésico menor, solo o asociado a AINE; antitusígeno y antidiarreico. La mayor parte de sus efectos se deben a su metabolito, morfina, por lo que su eficacia analgésica se reduce en pacientes metabolizadores (CYP2D6) lentos/deficientes, así como habrá riesgo de toxicidad en metabolizadores ultrarrápidos.

1.4.- **Meperidina = petidina:** administración por vía parenteral en el dolor intenso agudo (postoperatorio, parto).

1.5.- **Metadona.** FC: más potente que morfina, larga vida media. AT: tratamiento sustitutivo de la adicción a opiáceos.

1.6.- **Fentanilo, alfentanilo.** Derivados de petidina. FC: elevada liposolubilidad  $\rightarrow$  acción rápida pero breve. AT: en las técnicas de anestesia/analgesia con opiáceos (vía IV), por su escasa cardiotoxicidad; como analgésico por vía transdérmica o intranasal.

**Remifentanilo:** hidrolizado por esterasas plasmáticas  $\rightarrow$  semivida corta e independiente de las funciones renal y hepática. Efecto de corta duración, con rápida recuperación de la anestesia.

1.7.- **Tramadol.** Además, inhibe recaptación de NA y 5-HT  $\rightarrow$  activa sistemas noradrenérgicos y serotoninérgicos. Se metaboliza vía CYP2D6 a O-desmetiltramadol activo.

1.8.- **Loperamida, difenoxilato.** Derivados de petidina. No atraviesan la BHE  $\rightarrow$  uso como antidiarreicos.



1.9.- **Tapentadol**. MA: agonista  $\mu$  e inhibidor de la recaptación de NA. AT: dolor crónico.

2.- **Agonistas/antagonistas mixtos**: alta actividad intrínseca a nivel de receptores  $\kappa$   $\rightarrow$  agonistas  $\kappa$ ; pero escasa a nivel de receptores  $\mu$   $\rightarrow$  agonistas parciales, incluso antagonistas de los agonistas  $\mu$  puros. Pueden precipitar síndrome de abstinencia en enfermos que reciban crónicamente un agonista  $\mu$  puro (ej: adictos a heroína). Pentazocina.

3.- **Agonistas parciales**: actúan predominantemente sobre receptores  $\mu$ , pero con actividad intrínseca inferior a la de morfina. Pueden precipitar síndrome de abstinencia en enfermos que reciban crónicamente un agonista  $\mu$  puro (ej: adictos a heroína).

- **Buprenorfina**. FC: alto EPP  $\rightarrow$  administración por vía sublingual. En caso de sobredosificación, la depresión respiratoria que produce revierte mal con naloxona, por lo que es necesario recurrir a fármacos analépticos: doxapram. AT: dolor, por vía sublingual o transdérmica.

4.- **Antagonistas puros**: ocupan los receptores  $\mu$  sin mostrar actividad intrínseca.

4.1.- **Naloxona, nalmefeno**. AT: tratamiento de intoxicación por opiáceos (por vía IV).

4.2.- **Naltrexona**. Mayor potencia antagonista y mayor vida media, puede administrarse por vía oral  $\rightarrow$  AT: prevenir la recaída en la dependencia de opiáceos.

4.3.- **N-metilnaltrexona, naloxegol, naldemedina**: no atraviesan BHE  $\rightarrow$  AT: estreñimiento causado por opiáceos.

### Aplicaciones terapéuticas de los opiáceos:

- Dolor (oncológico): analgésicos mayores (de alto techo). Escalera analgésica de la OMS. Son coadyuvantes:

- Bisfosfonatos: dolor por metástasis óseas.

- Glucocorticoides: dolor por compresión nerviosa o medular, o por aumento de la presión intracraneal.

- Antidepresivos tricíclicos, carbamazepina, gabapentina, pregabalina, duloxetina: dolor neuropático.

- Anestesia (fentanilo y derivados).

- Edema agudo de pulmón, disnea (morfina).

- Tos (codeína, dihidrocodeína, dextropropoxifeno).

- Cuadros diarreicos (loperamida, difenoxilato).

- Antagonistas opiáceos: 1) reversión inmediata de la depresión del SNC por sobredosis de opiáceos (naloxona IV); 2) prevención de los efectos subjetivos de los opiáceos en adictos que han decidido someterse a tratamientos de deshabituación (naltrexona oral); y 3) los antagonistas de receptores  $\mu$  periféricos en el estreñimiento causado por opiáceos (N-metilnaltrexona, naloxegol, naldemedina).

- Tratamiento de sustitución de la dependencia de opiáceos (metadona).

## Tema 14: Fármacos Ansiolíticos y Sedantes

### 1.- Benzodiazepinas:

- AF: ansiolisis, sedación, sueño, anticonvulsivante y antiepiléptica, miorelajación central (por inhibición presináptica medular).

- MA: unión al receptor GABA<sub>A</sub>  $\rightarrow$  mayor influencia del GABA sobre su sitio específico de interacción  $\rightarrow$  aumento de la frecuencia de apertura del canal del Cl<sup>-</sup>.

- FC: por vía IM tienen absorción errática y lenta. Los microenemas de diazepam son de elección en el tratamiento de las crisis epilépticas en niños pequeños. Elevada unión al sitio II de la albúmina humana. Reacciones metabólicas de oxidación, excepto las benzodiazepinas ya hidroxiladas, las cuales se eliminan directamente por conjugación (**lorazepam, oxazepam, temazepam = "LOT"**)  $\rightarrow$  uso en pacientes geriátricos, insuficientes hepáticos o en presencia de inductores/inhibidores enzimáticos).

Clasificación:

- De acción corta: **midazolam, triazolam**. Adecuadas en ancianos.

- De acción intermedia: el resto.

- De acción larga: **clo-, diazepam**.

- RA: baja capacidad letal. Tratamiento de la intoxicación aguda: **flumazenilo** IV (antagonista competitivo).

- Tolerancia, dependencia psíquica y física.

- AT: ansiedad generalizada, insomnio, crisis convulsivas (diazepam IV), anestesia, distonías.

### 2.- Otros ansiolíticos:

**Bupiriona**. MA: agonista 5-HT<sub>1A</sub>. **Dexmedetomidina**. MA: agonista  $\alpha_2$ . AT: sedación en UCI (respiración asistida).

Ansiolíticos bloqueantes del sistema autónomo:

**Antidepressivos cíclicos e IMAO.** AT: trastornos ansiosos cuyo síntoma principal son ataques de pánico o fobia.

**Bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos: propranolol.** AT: controlar las manifestaciones somáticas de carácter adrenérgico propias de la ansiedad ("pánico de escena").

## Tema 15: Fármacos Hipnóticos

**Benzodiazepinas y fármacos afines:** ejercen sus efectos a nivel del receptor de benzodiazepinas.

1.1.- Benzodiazepinas: las de semivida de eliminación corta o intermedia.

1.2.- Ciclopirrolonas: **zopiclona.**  
1.3.- Imidazopiridinas: **zolpidem.**  
1.4.- Pirazolopirimidinas: **zaleplón.** } Hipnóticos Z

- AT: insomnio. Aspectos negativos: tolerancia al efecto hipnótico; síndrome de abstinencia con retirada brusca.

### Otros:

Clometiazol: tratamiento de estados de abstinencia alcohólica (delirium tremens).

**Melatonina** = N-acetil-5-metoxitriptamina: hormona sintetizada y liberada por la glándula pineal a partir de serotonina. AT: trastornos del sueño vinculados a alteración del ritmo circadiano y de las personas ciegas.

Tasimelteon. MA: agonista del receptor de melatonina. AT: trastorno del ciclo sueño-vigilia en ciegos.

**Daridorexant.** MA: antagonista dual de receptores de orexina (1 y 2). AT: insomnio crónico.

Tratamiento de narcolepsia (1) y cataplejía (2):

- (1) Modafinilo
- (1) Pitolisant = tripolisant (antiH<sub>3</sub>)
- (1) Solriamfetol
- (2) Oxibato = gamma-hidroxi-butirato

## Tema 16: Fármacos Anestésicos Generales

- **Neuroleptoanalgesia:** asociación de analgésico opiáceo (de gran potencia, fentanilo) y neuroleptico (droperidol: proporciona estabilidad psicoafectiva, acción antiemética y bloqueo de reacciones histamínicas y colinérgicas).

- **Neuroleptoanestesia:** además se produce pérdida de conciencia, asociando un anestésico general.

Las dos técnicas requieren la administración suplementaria de paralizantes musculares (no despolarizantes).

### 1.- **Anestésicos IV:**

**Opiáceo: fentanilo, alfentanilo:** elevada liposolubilidad → rapidez con que se inicia la acción; rápida distribución → brevedad de su efecto. **Remifentanilo:** hidrolizado por esterases plasmáticas y tisulares → semivida corta e independiente de las funciones renal y hepática.

#### • **GABA:**

Benzodiazepinas: **midazolam, diazepam.**

**Tiopental:** elevada liposolubilidad → acción rápida; y breve, por distribución al compartimiento periférico (tejido adiposo). Interacción con un sitio alostérico en el receptor GABA<sub>A</sub> facilitando la apertura del canal de Cl<sup>-</sup>. AT: anestesia quirúrgica (bolus IV); coma inducido (perfusión IV).

#### **Etomidato.**

**Propofol.** MA: interacciona con un sitio alostérico en el receptor GABA<sub>A</sub> facilitando la apertura del canal de Cl<sup>-</sup>. AT: anestesia, especialmente en cirugía ambulatoria. Fospropofol es un profármaco más hidrosoluble.

#### • **NMDA:**

**Ketamina:** MA: bloquea canales de Ca<sup>2+</sup> que forman parte del receptor NMDA. Anestesia disociativa. RA: sensaciones psíquicas muy vivas, modificaciones del humor, experiencias disociativas de la propia

imagen, sueños y estados ilusorios; aumento de la actividad simpática (aumento de presión arterial y frecuencia cardíaca).

## 2.- Anestésicos inhalatorios:

4.1.- Gases: **óxido nitroso (N<sub>2</sub>O)**.

4.2.- Líquidos volátiles: **halotano, isofluorano**. RA: hipertermia maligna:

- Trastorno genético autosómico dominante.
- Respuesta hipermetabólica del músculo esquelético.
- Hipertermia, rigidez muscular, rhabdomiólisis, mioglobulinuria, hiperpotasemia, aumento de CPK.
- Tratamiento: dantroleno.

## Tema 17: Etanol (= alcohol etílico)

- MA: interacciona con un sitio alostérico en el receptor GABA<sub>A</sub>, facilitando la apertura del canal de Cl<sup>-</sup>.
- AF: depresión del SNC; aumenta la secreción gástrica → gastritis; inhibe la secreción de ADH → aumento diuresis.
- AT: antiséptico cutáneo (70%); intoxicación por metanol o por etilenglicol.
- FC: atraviesa las barreras hematoencefálica y placentaria; metabolización hepática → acetaldehído → ácido acético.
- Toxicidad crónica: hipertrigliceridemia, hiperuricemia, hipoglucemia, hígado graso, hepatitis, cirrosis hepática, pancreatitis. Alto valor calórico (7 kcal/g) → disminución ingesta de nutrientes → déficits vitamínicos y de aminoácidos esenciales (malnutrición). Déficit de tiamina (B1) → polineuropatías periféricas y síndrome de Wernicke. Teratogenia.
- I: reacción tipo disulfiram → cefalosporinas (con metiltiotetrazol en 3), cloranfenicol, metronidazol, clorpropamida.
- Tratamiento del alcoholismo:
  - Aversivos del alcohol: inhibidores de aldehído deshidrogenasa (irreversible: **disulfiram**; reversible: cianamida) → acumulación de acetaldehído → síndrome alarmante y molesto.
  - Alivio del ansia del alcohol:
    - **Acamprosato**. MA: antagoniza el efecto de aminoácidos excitatorios (glutamato) en el SNC. AT: alcoholismo.
    - **Naltrexona, nalmefeno**. MA: antagonista de receptores opioides. AT: alcoholismo.
- Tratamiento del síndrome de abstinencia asociado: 3 B (betabloqueantes, benzodiazepinas, B1), 3 C (clometiazol, carbamazepina, clonidina).

## Tema 18: Fármacos Antiepilépticos y Anticonvulsivantes

1.- **Fenitoína** = difenilhidantoína.

- MA: bloqueo de canales de Na<sup>+</sup> voltaje-dependientes.
- FC: cinetina NO-lineal, por saturación de su metabolismo.
- I: inductor enzimático.
- AT: crisis parciales (RT = 10-20 mg/L); arritmias cardíacas (antiarrítmico grupo IB).
- RA: - dosis-dependientes: nistagmo, ataxia.
  - no dosis-dependientes: hipertricosis, hiperplasia gingival.
  - teratogenia (labio leporino).

**Fosfenitoína sódica**: profármaco más hidrosoluble de fenitoína (administración parenteral). AT: crisis epilépticas.

2.- **Fenobarbital**: barbitúrico de acción prolongada.

- MA: facilita la respuesta inhibitoria del GABA.
- FC: larga semivida de eliminación.
- I: inductor enzimático.
- AT: profilaxis de las convulsiones febriles en niños, crisis generalizadas (RT= 10-40mg/L).
- RA: crisis de porfiria.

3.- **Primidona**.

- FC: metabolitos activos: fenobarbital y feniletilmalonamida (PEMA).
- I: inductor enzimático.
- AT: epilepsia; temblor esencial.

4.- **Ácido valproico**.

- MA: aumenta los niveles cerebrales de GABA, por aumento de síntesis (estimulación de ácido

glutámico descarboxilasa) y reducción de degradación (inhibe la GABA transaminasa y la ácido succínico deshidrogenasa).

- FC: elevada UPP, que puede saturarse → cinética dosis-dependiente. Metabolitos: 2-en-valproico con actividad antiepiléptica, 4-en-valproico con efecto hepatotóxico y teratógeno.

- I: inhibidor enzimático.

- AT: antiepiléptico de amplio espectro (RT = 50-100mg/L): crisis parciales y generalizadas (especialmente en las ausencias); tratamiento de la manía; profilaxis de la migraña.

- RA: teratogenia (plan de prevención del embarazo en mujeres con capacidad de gestación).

5.- **Carbamazepina.** Es una dibenzoazepina-carboxamida.

- MA: bloqueo de los canales de Na<sup>+</sup>.

- FC: metabolito activo: 10,11-epoxicarbamazepina.

- I: autoinductor enzimático → cinética tiempo-dependiente.

- RA: - diplopía, cefalea, anemia aplásica, hiponatremia.

- reacciones cutáneas graves (SSJ, NET, DRESS).

- El alelo HLA-B\*1502 en personas de origen Han chino y tailandés.

- El alelo HLA-A\*3101 en personas de ascendencia europea y japonesa.

- AT: en crisis parciales y en algunas generalizadas (RT = 4-12mg/L); no en las ausencias; neuralgia del trigémino.

**Oxcarbazepina:** cetoderivado de carbamazepina. No se metaboliza oxidativamente → ventajas: 1) no genera el metabolito 10,11-epóxido, responsable de efectos neurotóxicos de carbamazepina; y 2) no da interacciones a nivel del Citocromo P-450.

6.- **Benzodiazepinas.** AT: como anticonvulsivantes en el status epilepticus o en convulsiones tóxicas, convulsiones febriles infantiles (diazepam rectal); como antiepilépticos de uso crónico (clonazepam, clobazam).

7.- **Succinimidas: etosuximida.** MA: bloqueo de los canales de Ca<sup>2+</sup>. FC: No UPP. AT: ausencias.

8.- **Vigabatrina.** MA: inhibición irreversible de GABA-transaminasa. AT: epilepsia, síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de West. RA: defectos del campo visual → controles oftalmológicos periódicos.

9.- **Lamotrigina.** MA: 1) bloqueo de los canales de Na<sup>+</sup>; y 2) inhibición de la liberación de neurotransmisores excitadores en el SNC (glutamato). AT: epilepsia; estados de manía; prevención de trastornos depresivos en el trastorno bipolar; síndrome de Lennox-Gastaut. RA: rash y erupciones dérmicas; teratogenia.

10.- **Gabapentina.** AT: epilepsia; manía, dolor neuropático, neuralgia postherpética.

11.- **Retigabina.** RA: pigmentación ocular y cutánea.

12.- **Tiagabina.** MA: inhibe la captación neuronal de GABA.

13.- **Felbamato.** MA: 1) bloqueo de los receptores NMDA del glutamato; 2) agonista GABA-A; y 3) bloqueo de los canales de Na<sup>+</sup>. AT: epilepsia; síndrome de Lennox-Gastaut. RA: anemia aplásica, fallo hepático agudo.

14.- **Topiramato.** MA: 1) bloquea los canales de Na<sup>+</sup>; 2) facilita la acción del GABA; y 3) antagoniza al glutamato. AT: epilepsia; síndrome de Lennox-Gastaut; profilaxis de la migraña. RA: acidosis metabólica, litiasis renal, malformaciones congénitas, alteraciones psiquiátricas.

15.- **Levetiracetam, brivaracetam.** MA: interferencia con la proteína 2A de la vesícula sináptica de las vesículas sinápticas, involucrada en la exocitosis de neurotransmisores.

16.- **Pregabalina.** MA: bloqueo de los canales de Ca<sup>2+</sup>. AT: epilepsia, dolor neuropático, ansiedad.

Otros:

- **Perampanel.** MA: antagonista del receptor AMPA-glutamato.

- **Estiripentol.** AT: síndrome de Dravet.

- **Fenfluramina.** AT: síndrome de Dravet.

## Tema 19: Farmacología de los Movimientos Anormales

### Farmacología de la enfermedad del Parkinson

1.- **Levodopa.** Atraviesa la BHE por transporte facilitado y por acción de LAAD se convierte en dopamina.

2.- **Inhibidores de LAAD periférica: carbidopa, benserazida.** No atraviesan la BHE → aumentan la cantidad de levodopa que accede al cerebro → reducen las RA debidas a la dopamina periférica. Se administran

siempre asociados a levodopa.

- AT: levodopa + inhibidor de LAAD es el tratamiento de elección de la enfermedad del Parkinson.  
 - RA: náuseas y vómitos (que se tratan con domperidona), hipotensión, arritmias, discinesias y distonías, fluctuaciones de la respuesta (esfumación de la respuesta = fenómeno de final de dosis) y alteraciones psiquiátricas.

### 3.- **Agonistas dopaminérgicos**

#### 3.1.- **Derivados ergóticos: bromocriptina, lisurida, pergolida, cabergolina.**

- AT: enfermedad de Parkinson, inhibición de la lactancia, acromegalia.  
 - RA de cabergolina: valvulopatía cardíaca y aumento de fracturas óseas en mujeres.

**Pegvisomant** es un análogo de la GH, que se comporta como antagonista sobre su receptor. AT: acromegalia.

#### 3.2.- **Amantadina.** Fármaco antivírico con actividad antiparkinsoniana.

3.3.- **Apomorfina.** AT: enfermedad de Parkinson; provocar el vómito en intoxicaciones; disfunción eréctil.

3.4.- **Pramipexol, ropinirol.** AT: enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas.

3.5.- **Rotigotina.** FC: parches transdérmicos. AT: enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas.

4.- **Inhibidores de COMT: entacapona, opicapona.** RA: tolcapona retirada por hepatotoxicidad.

5.- **Inhibidores de MAO-B:** - irreversibles: **deprenilo = selegilina, rasagilina.**  
 - reversible: **safinamida.**

6.- **Anticolinérgicos de acción central: trihexifenidilo, biperideno, prociclidina.** AT: enfermedad de Parkinson; tratamiento de las reacciones extrapiramidales provocadas por antagonistas D<sub>2</sub> (neurolépticos y benzamidas antieméticas).

### **Farmacología de los Coreas, Balismos y Síndrome de Gilles de la Tourette**

1.- Fármacos deplecionadores de neurotransmisores (dopamina): reserpina, **tetrabenazina** (corea de Huntington).

2.- Bloqueantes de receptores postsinápticos de dopamina: neurolépticos.

### **Farmacología del temblor esencial**

1.- Bloqueantes β-adrenérgicos: **propranolol** (de elección).

2.- Antiepilépticos: primidona.

### **Fármacos antiespásticos**

1.- **Baclofeno.** MA: 1) agonista del receptor GABA<sub>B</sub>; y 2) reduce la liberación de neurotransmisores excitadores. FC: absorción activa (→ cinética no lineal). AT: espasticidad de la esclerosis múltiple, parapléjicos o tetrapléjicos con lesiones de médula por traumatismo; tratamiento de la neuralgia del trigémino.

2.- **Dantroleno.** MA: bloquea la liberación de Ca<sup>2+</sup> desde el retículo sarcoplásmico → disminución de la contractilidad del músculo esquelético. AT: profilaxis y tratamiento de la hipertermia maligna y del síndrome neuroléptico maligno.

## **Tema 20: Fármacos en Esclerosis Múltiple y ELA**

### **Esclerosis múltiple**

- **Interferón β.** Parenteral.

- **Glatirámico.** Parenteral.

- **Teriflunomida.** Oral.

- **Dimetil fumarato.** RA: leucoencefalopatía multifocal progresiva (virus JC). Oral.

- **Natalizumab.** MA: mAb anti-integrina 4. RA: leucoencefalopatía multifocal progresiva (virus JC). Parenteral.

- **Fingolimod, siponimod, ozanimod.** MA: moduladores del receptor tipo 1 de la esfingosina-1-fosfato. RA: bradicardia grave, síndrome hemofagocítico, leucoencefalopatía multifocal progresiva (virus JC). Oral.

- **Fampridina, dalfampridina.** MA: bloqueo de los canales de K<sup>+</sup>. Oral.

- **Bromhidrato de dextrometorfano, sulfato de quinidina:** MA/AF: dextrometorfano influye en neurotransmisión del glutamato que regula la expresión emocional, mientras que quinidina aumenta sus niveles sanguíneos al inhibir su metabolismo. AT: tratamiento sintomático de la afectación pseudobulbar (reduce los episodios de llanto o risa incontrolables en pacientes con esclerosis múltiple o esclerosis lateral amiotrófica). Oral.

**Tetrahidrocannabinol + cannabidiol.** MA: agonistas de receptores cannabinoides (CB1 y CB2). AT: espasticidad de los pacientes con esclerosis múltiple. Solución para pulverización oral.

**mAbs:** - frente a CD-20: **Rituximab, Ocrelizumab, Ofatumumab.**  
- frente a CD-52: **Alemtuzumab.**

### Esclerosis lateral amiotrófica

**Riluzol.** MA: 1) inhibe a nivel presináptico la liberación de ácido glutámico en el SNC; y 2) interfiere postsinápticamente los efectos de aminoácidos excitatorios. Oral.

## Tema 21: Fármacos Antipsicóticos/Neurolépticos

1.- **Fenotiazinas: clorpromazina, tioridazina, flufenazina.**

2.- Tioxantenos: clorprotixeno, tiotixeno, zuclopentixol.

3.- **Butirofenonas: haloperidol, droperidol.**

4.- Difenilbutilpiperidinas: pimozida.

5.- **Análogos de las fenotiazinas: loxapina, clotiapina.**

6.- **Antipsicóticos atípicos:**

- **Dibenzodiazepina: clozapina**

- **Tienobenzodiazepina: olanzapina**

- **Dibenzotiazepina: quetiapina**

- **Benzisoxazol: risperidona, ziprasidona**

- **Benzamidas: sulpirida, tiaprida**

- **Otros: aripiprazol, sertindol**

- MA: bloqueo de receptores dopaminérgicos postsinápticos  $D_2 \rightarrow$  Fenómeno de hipersensibilidad: la administración continuada de neurolépticos ocasiona aumento del número de receptores  $D_2$ .

- AF: acción antipsicótica/neuroléptica; antiemética; aumentan la secreción de prolactina; inhiben la secreción de GH; provocan aumento de peso.

- RA: reacciones extrapiramidales: parkinsonismo, movimientos disquinéticos, acatisia y disquinesia tardía; reacciones de fototoxicidad; aumento de peso y de la glucemia; reacciones cutáneas graves como SJS, NET y DRESS (quetiapina); síndrome neuroléptico maligno ( $\leftarrow$ tratamiento con dantroleno).

**"Antipsicóticos atípicos":** antagonistas  $D_2$ , antagonistas  $5-HT_{2A}$  y agonistas  $5-HT_{1A}$ . Ventajas: 1) baja incidencia de reacciones extrapiramidales, 2) mayor efectividad sobre los síntomas negativos, 3) no aumentan la concentración de prolactina; y 4) solamente inducen catalepsia a dosis altas. Son:

Nuevo grupo de neurolépticos atípicos: "estabilizadores del sistema de dopamina": **aripiprazol**. Posee actividad agonista/antagonista  $D_2$ . RA: comportamiento agresivo, hiperprolactinemia.

Neurolépticos de acción prolongada: por esterificación del grupo hidroxilo con un ácido graso de cadena larga  $\rightarrow$  ésteres, que se administran por vía IM.

- AT: esquizofrenia; psicosis tóxicas; demencias y estados de agitación; síndrome de Gilles de la Tourette; corea de Huntington; crisis maníaco- depresivas; vómitos; vértigo esencial; hipo intratable; autismo (risperidona); dolor crónico.

## Tema 22: Fármacos Antidepresivos y Antimaníacos

### Antidepresivos inhibidores de la recaptación: antidepresivos cíclicos

**Tricíclicos:**

1.1.- Dibenzocicloheptenos: **amitriptilina, nortriptilina.**

1.2.- Dibenzoazepinas: **imipramina, clomipramina.**

1.3.- Dibenzoxepinas: **doxepina.**

- Interaccionan (como antagonistas) con numerosos receptores, provocando efectos adversos: antihistamínicos-H<sub>1</sub>, anticolinérgicos, antagonistas  $\alpha_1$  (→ hipotensión).

**Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram, dapoxetina.** Escasa afinidad por receptores muscarínicos; carecen de efectos adversos relevantes a nivel cardíaco. FC: fluoxetina, sertralina y citalopram generan metabolitos activos; fluoxetina y su metabolito activo norfluoxetina tienen larga semivida.

**Inhibidores selectivos de la recaptación de NA: Reboxetina.**

**Otros:**

**Venlafaxina:** inhibidor de la recaptación de NA y 5-HT, pero no tiene afinidad por receptores muscarínicos, histamínicos ni adrenérgicos → pocas reacciones adversas.

**Duloxetina:** inhibidor de la recaptación de NA y 5-HT. AT: depresión, dolor neuropático, incontinencia urinaria de esfuerzo en mujeres.

**Mirtazapina:** antagonista selectivo de receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos, entre otros MA.

**Trazodona y nefazodona** (inhiben selectivamente la recaptación de 5-HT y son antagonistas 5-HT<sub>2</sub>).

**Acciones generales:**

- MA: inhibición de los mecanismos de recaptación por transporte activo de NA y 5-HT.

- AF: acción antidepresiva, ansiolítica, sedante, analgésica (esta solo los tricíclicos).

- FC: alto EPP.

- RA: hipotensión ortostática (por antagonismo  $\alpha_1$ ), taquicardias y arritmias ventriculares (pero no los ISRS), efectos anticolinérgicos, aumento de peso, reacciones de fotosensibilidad. Los ISRS presentan menos RA, pero por el contrario provocan anorexia (→ pérdida de peso) e ideación y comportamiento suicida en niños y adolescentes.

- Intoxicación: arritmias + convulsiones + coma; elevada mortalidad. Los ISRS son más seguros.

- AT: depresión, síndromes de ansiedad (trastornos de pánico, neurosis de ansiedad, fobias, bulimia, trastornos obsesivo-compulsivos), dolor crónico (los antidepresivos tricíclicos) y enuresis nocturna.

### Inhibidores de la Monoaminoxidasa (= IMAO)

1.- No selectivos: tranilcipromina.

2.- Selectivos:

- IMAO-A irreversible: **clorgilina**.

- IMAO-A reversibles: **moclobemida, brofaromida**, toloxatona. Menor incidencia de crisis hipertensivas con simpaticomiméticos indirectos.

- IMAO-B irreversibles: **deprenilo = selegilina, rasagilina**; reversible: **safinamida**.

- MA: inhiben la desaminación de aminas biógenas → incrementan los niveles cerebrales de NA, 5-HT y DA.

- RA: hipotensión ortostática por producción de octopamina, un falso neurotransmisor.

- I: crisis hipertensivas cuando se ingieren alimentos tiramínicos o simpaticomiméticos de acción indirecta.

- AT: IMAO no selectivos e IMAO-A: antidepresivos de reserva; utilizados cuando exista un componente de ansiedad muy importante (fobias, ataques de pánico, trastornos obsesivo-compulsivos). IMAO-B: enfermedad de Parkinson.

### Otros Antidepresivos

**Hipérico (=Hypericum perforatum).** I: inductor de la glicoproteína P intestinal y del citocromo P450 hepático → reducción de las concentraciones plasmáticas de fármacos (digoxina). AT: depresión, ansiedad, trastornos del sueño.

**Agomelatina.** MA: agonista melatoninérgico (MT1 y MT2). RA: hepatotoxicidad.

**Vortioxetina.** MA: modulación directa de la actividad del receptor de 5HT y la inhibición de la recaptación de 5HT.

### Antimaníacos

**Litio:**

- MA: inhibición de la mioinositol-1-fosfatasa → interfiere el ciclo de los fosfatidilinosítoles.

- FC: no UPP, se elimina por orina, bajo índice terapéutico y gran variabilidad interindividual → monitorización.

- RA: - aGI: anorexia, molestias gástricas, diarreas, vómitos, poliuria (por alteración de la acción de la ADH) con polidipsia secundaria, toxicidad neurológica: temblor de manos, confusión y crisis convulsivas. Alteraciones de la función tiroidea: por interferencia con la acción de la TSH → bocio, hipotiroidismo 5-8% y excepcionalmente hipertiroidismo. Teratogenia (malformaciones cardiovasculares). Se excreta en leche materna.

- AT: de elección en el tratamiento profiláctico de la enfermedad maníaco-depresiva. En intoxicación: hemodiálisis.

**Antiepilépticos: carbamazepina, ácido valproico.** AT: prevención y ataques agudos de manía. **Lamotrigina.** AT: prevención.

**Neurolépticos.** AT: ataques agudos de manía.

## Tema 23: Farmacodependencia y Abuso de Drogas

### Psicoestimulantes

**Anfetaminas.** Son fenilisopropilaminas; el isómero d es más potente.

- MA: 1) bloquean la recaptación de catecolaminas, 2) penetran en la terminación nerviosa y provocan la liberación de ambas aminas, 3) inhiben la MAO, y 4) activan directamente los receptores noradrenérgicos pre- y postsinápticos.

- FC: son bases débiles, por lo que su excreción urinaria aumenta al acidificar la orina.

- AT: narcolepsia (**metilfenidato**); trastorno hiperkinético con déficit de atención (TDAH) en la infancia (**metilfenidato, lisdexanfetamina**).

**Guanfacina.** MA: agonista  $\alpha_{2A}$ . AT: TDAH.

**Atomoxetina.** MA: inhibidor selectivo de la recaptación de NA. AT: TDAH en la infancia, adolescencia y edad adulta. RA: taquicardia, hipertensión arterial.

**Modafinilo.** MA: psicoestimulante no anfetamínico con actividad  $\alpha_1$ -adrenérgica a nivel central. AT: narcolepsia.

**Cocaína.** Alcaloide tropánico obtenido de las hojas de coca (*Erythroxylon coca*). MA: inhibe la recaptación de catecolaminas.

**Cafeína.** AT: apnea neonatal; ataque de migraña (asociada a ergotamina); cefalea postpunción lumbar; asociada a antihistamínicos- $H_1$  para contrarrestar sus efectos sedantes.

### Fármacos para la deshabituación tabáquica

1.- **Nicotina.** En parches transdérmicos, chicles o por vía intranasal.

2.- **Bupropión.** MA: inhibe la recaptación de NA, DA, 5-HT.

3.- **Vareniclina.** MA: agonista parcial de receptores nicotínicos neuronales. RAM: trastornos cardiovasculares.

## Tema 24: Fármacos en las Demencias

**1.- Inhibidores de la acetilcolinesterasa (central):** AT: enfermedad de Alzheimer.

1.1.- **Donepezilo:** inhibidor reversible no competitivo. RA: rabdomilisis, síndrome neuroléptico maligno.

1.2.- **Rivastigmina:** inhibidor pseudoirreversible.

1.3.- **Galantamina:** inhibidor reversible competitivo.

**2.- Memantina:** antagonista no competitivo del receptor NMDA-glutamato. AT: enfermedad de Alzheimer.

**3.- mAbs: lecanemab, donanemab.** MA: frente al péptido  $\beta$ -amiloide.



## Tema 25: Farmacología de la Insuficiencia Cardíaca

### I. Glucósidos digitálicos, II: Otros fármacos inotropos, fármacos vasodilatadores.

1.- Fármacos que aumentan la contractilidad cardíaca = efecto inotropo positivo.

Glucósidos cardiotónicos o digitálicos. Extraídos de diversas plantas: *Digitalis purpurea* → **digitoxina**; *D. lanata* → **digoxina**; *Strophantus gratus* → **ouabaína**. Formados por una aglicona o genina (actividad farmacológica) = anillo esteroide y anillo lactónico no saturado en C<sub>17</sub>; + fracción glucídica en C<sub>3</sub> (modifica la liposolubilidad, potencia y farmacocinética del glucósido).

- MA: inhiben la ATPasa-Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> → reducción de la salida de Na<sup>+</sup> → se favorece su intercambio por Ca<sup>2+</sup> → aumento de la concentración intracelular de Ca<sup>2+</sup> → aumento de la contractilidad cardíaca.

- AF: acción inotropa positiva, disminuyen la frecuencia cardíaca y la velocidad de conducción a nivel del nodo AV, acción diurética.

- FC: digoxina se une a las proteínas tisulares (músculo esquelético y miocardio) → V<sub>d</sub> muy elevado. Se elimina por excreción biliar y por vía renal. Monitorización farmacocinética: RT = 0,8-2 μg/L.

- RA: arritmias cardíacas, visión borrosa, escotomas, discromatopsia amarillo-verde, náuseas y vómitos.

- Intoxicación: suspender la digoxina y administrar K<sup>+</sup> para desplazar al fármaco de sus receptores cardíacos. Aumento de su eliminación interrumpiendo su ciclo enterohepático con dosis múltiples de carbón activo. No hemodiálisis. Administración de antiarrítmicos (lidocaína). En casos muy graves: anticuerpos (Fab) antidigoxina.

- Factores que alteran la respuesta a los digitálicos:

- De carácter farmacocinético: aumento de los niveles plasmáticos en caso de insuficiencia renal.

Quinidina, amiodarona y antagonistas del calcio aumentan los niveles plasmáticos de digoxina.

- De carácter farmacodinámico: hipersensibilidad; la sensibilidad a los digitálicos está aumentada en hipopotasemia (asociar suplementos de potasio, alimentos ricos en potasio o utilizar un diurético ahorrador de potasio), hipomagnesemia, hipercalcemia, hipoxemia y acidosis.

- AT: insuficiencia cardíaca congestiva; arritmias supraventriculares (flúter y fibrilación auricular).

2.- Fármacos vasodilatadores: reducen la precarga y la postcarga, mejorando el rendimiento hemodinámico cardíaco, sin actuar directamente sobre las propiedades contráctiles del miocardio.

3.- Fármacos inotropo positivos y vasodilatadores = inodilatadores

3.1.- **Dopamina, dobutamina**. AT: insuficiencia cardíaca aguda, por vía IV.

3.2.- Inhibidores de la fosfodiesterasa III → aumento de los niveles de AMPc → aumento de la contractilidad cardíaca y vasodilatación: amrinona, milrinona. AT: insuficiencia cardíaca aguda vía IV.

4.- Otros fármacos

- **Levosimendán**. MA: inodilatador 1) unión a la troponina C → aumenta la sensibilidad al calcio de las proteínas contráctiles cardíacas; y 2) abre los canales de K<sup>+</sup> sensibles al ATP en el músculo liso → vasodilatación. AT: insuficiencia cardíaca aguda.

- **Eplerenona**. MA: antagonista del receptor mineralcorticoide (ARM). RA: hiperpotasemia.

- **Sacubitril/Valsartán** (= ARNI). MA/AF: sacubitril inhibe la neprilisina, enzima responsable de la degradación del PNA y PNB, por lo que potencia los sistemas protectores neuro-hormonales del corazón. RA: hipotensión, hiperpotasemia e insuficiencia renal.

- **Vericiguat**. MA: estimulación de la guanilato ciclasa soluble.

- **Inhibidores SGLT2 (iSGLT2): Dapagliflozina, empagliflozina**. MA: inhibidores competitivos, selectivos y reversibles del co-transportador sodio/glucosa 2. RA: hipoglucemia (cuando se usa en combinación con sulfonilureas e insulina), infección del tracto genito-urinario, dislipemia, disuria y poliuria. AT: insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus tipo 2; enfermedad renal crónica.

- **Ivabradina**. MA: inhibición de la señal If del marcapasos cardíaco □ reducción de la frecuencia cardíaca. RA: fosfenos debido al bloqueo de la corriente I<sub>h</sub> retiniana; bradicardias potencialmente graves; riesgo de fibrilación auricular. AT: insuficiencia cardíaca, angina de pecho.

### Manejo de la insuficiencia cardíaca crónica

- "Los 4 pilares": IECA/ARA-II o ARNI + betabloqueante + ARM + iSGLT2.

- Se pueden añadir: vericiguat, ivabradina, diuréticos, digoxina, nitratos, hidralazina.

## Tema 26: Antagonistas de Calcio

- MA: bloqueo de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$ -voltaje-dependientes tipo L. Clasificación:

### 1.- **Selectivos:**

1.1.- Grupo I (arilalquilaminas): **verapamilo**.

1.2.- Grupo II (1,4-dihidropiridinas): **nifedipino, nicardipino, amlodipino, felodipino, nicardipino, nimodipino** (este presenta selectividad por los vasos cerebrales).

1.3.- Grupo III (benzotiazepinas): **diltiazem**.

### 2.- **No selectivos** (pues son también anti- $\text{H}_1$ ):

2.1.- Grupo IV (piperazinas): **flunarizina, cinarizina**, que actúan sobre los vasos cerebrales.

- AF: efecto cronotrope e inotropo negativos, deprimen los nodos SA y AV (excepción: las dihidropiridinas), acción vasodilatadora arterial periférica.

- FC: elevado EPP → baja biodisponibilidad por vía oral.

- RA: cardiovasculares, hiperplasia gingival, rubor facial, cefalea, edema periférico (pretibial) y estreñimiento (verapamilo).

- I: aumentan los niveles plasmáticos de digoxina.

- AT: hipertensión arterial; arritmias cardíacas supraventriculares (verapamilo y diltiazem); profilaxis de la angina de pecho; enfermedad de Raynaud (nifedipino); vasoespasmo cerebral secundario a hemorragia subaracnoidea (nimodipina); profilaxis de la migraña (nimodipina, flunarizina, cinarizina); acalasia; y amenaza de parto prematuro.

**Ziconotida:** antagonista de los canales de calcio tipo N. FC: vía intratecal. AT: dolor crónico grave.

Fármacos neuroprotectores:

### 1.- Antagonistas de calcio (con selectividad por los vasos cerebrales):

1.1.- **Flunarizina, cinarizina**. AT: profilaxis de la migraña.

1.2.- **Nimodipino**. AT: hemorragia subaracnoidea, prevención y control de ataques isquémicos transitorios, profilaxis de la migraña.

## Tema 27: Fármacos Antiarrítmicos

- Clasificación de Vaughan-Williams:

### 1.- **Grupo I:** bloqueo del canal de $\text{Na}^+$ voltaje-dependiente: reducen la velocidad de conducción y la excitabilidad cardíacas.

#### 1.1.- **Ia:** cinética de reactivación intermedia del canal de $\text{Na}^+$ .

- **Quinidina:** alcaloide d-isómero del antipalúdico quinina. AT: antiarrítmico de amplio espectro. RA: cardiovasculares, síncope quinidínico, cinchonismo, diarrea, alteraciones de la visión y audición.

- **Procainamida:** deriva del anestésico local procaína. FC: Se metaboliza por acetilación → N-acetilprocainamida, activa (acetiladores rápidos ↔ acetiladores lentos). AT: antiarrítmico de amplio espectro. RA: lupus (más frecuente en los acetiladores lentos).

#### 1.2.- **Ib:** cinética de reactivación rápida del canal de $\text{Na}^+$ .

- **Lidocaína:** anestésico local con enlace amida. FC: alto EPP → administración por vía IV. AT: arritmias ventriculares asociadas a infarto de miocardio y las que aparecen en la intoxicación digitálica.

- Mexiletina: relación estructural con lidocaína. FC: vía oral.

- **Fenitoína** = difenilhidantoína: antiepiléptico con actividad antiarrítmica. AT: taquicardias ventriculares.

#### 1.3.- **Ic:** cinética de reactivación lenta del canal de $\text{Na}^+$ . **Flecainida, propafenona**.

### 2.- **Grupo II:** $\beta$ -bloqueantes.

### 3.- **Grupo III:** bloquean la corriente de salida de $\text{K}^+$ , prolongan la repolarización y el período refractario del miocardio, aumentando la duración del potencial de acción.

- **Amiodarona:** derivado yodado del benzofurano. FC: elevada liposolubilidad, se acumula en los tejidos, elevado Vd; larga semivida biológica; modelo farmacocinético tricompartmental. I: eleva la concentración plasmática de digoxina. AT: antiarrítmico de amplio espectro. RA: cardiovasculares, fibrosis pulmonar, hiper- hipotiroidismo, hepatotoxicidad, fotosensibilidad y pigmentación de la piel (gris-azulada), riesgo de SIADH. **Dronedarona** es un benzofurano no yodado, menos liposoluble y con menor semivida; no causa trastornos tiroideos.

- **N-acetilprocainamida**.

- Dofetilida.
  - **Sotalol**:  $\beta$ -bloqueante no selectivo, que presenta propiedades de los grupos II y III.
- 4.- **Grupo IV**: bloqueo del canal de  $\text{Ca}^{2+}$  voltaje-dependiente tipo L. **Diltiazem y verapamilo**. No las dihidropiridinas.
- 5.- **Grupo V**:
- Digoxina.
  - Adenosina: activa los receptores  $\text{A}_1$  cardíacos; disminuye la frecuencia cardíaca en el nodo SA y reduce la velocidad de conducción en el nodo AV.
  - Atropina.
  - Ivabradina: inhibe los canales  $\text{I}_f$  (de "funny") de corriente despolarizante de entrada mixta de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ . Nota: a estos canales se les denomina ahora "activados por la hiperpolarización y modulados por nucleótidos cíclicos"; y a la ivabradina se la clasifica como grupo 0.
  - Ranolazina: inhibe la corriente tardía de  $\text{Na}^+$  en las células cardíacas, por lo que reduce la acumulación intracelular de sodio y, en consecuencia, reduce la sobrecarga de calcio intracelular. AT: angina de pecho.
  - Magnesio.
- **Vernakalant**: se considera un antiarrítmico de los grupos I y III. RA: hipotensión y bradicardia.

## Tema 28: Fármacos Antihipertensores

### 1.- Diuréticos

- 1.1.- Diuréticos del asa de Henle: **furosemida, bumetanida, piretanida**. RA: hipo-electrolitemias, hiperglucemia, hiperuricemia y ototoxicidad (especialmente ácido etacrínico, retirado).
- 1.2.- Tiazidas: **clorotiazida, hidroclotiazida, indapamida, xipamida, clortalidona**. RA: como los diuréticos del asa, pero producen hipercalcemia y pancreatitis.
- 1.3.- Ahorradores de potasio: **espironolactona, canreonato, triamtereno, amilorida**. RA: hiperpotasemia y ginecomastia / impotencia en varones solo para espironolactona y canreonato.

### 2.- $\beta$ -bloqueantes

- cardioselectividad =  $\beta_1$  → menos reacciones adversas; se pierde a dosis altas.
- los  $\beta$ -bloqueantes liposolubles → menor duración de acción (rápida metabolización por oxidación en el hígado).
- Cl: en asma, en angina de reposo.

### 3.- $\alpha_1$ -bloqueantes:

- 3.1.- **Quinazolinas: prazosina, doxazosina, terazosina, alfuzosina**. Reducen el tono arteriolar y venoso → reducen la tensión arterial, la precarga y la postcarga cardíacas. Reducen las concentraciones plasmáticas de triglicéridos, colesterol total, LDL y VLDL, e incrementan los niveles de HDL. Así mismo, mejoran la tolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina. AT: hipertensión arterial, síndrome de Raynaud, hipertrofia prostática benigna. RA: hipotensión, disfunción sexual, rinitis y congestión nasal, síndrome de iris flácido.
- 3.2.- Imidazolinas: fentolamina. AT: emergencias hipertensivas del feocromocitoma.
- 3.3.- **Urapidil**.

### 4.- Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona:

- 4.1.- **Aliskirén**. MA: inhibidor de la renina.
- 4.2.- **IECA**. MA: inhibición del enzima convertidor de la angiotensina I.
- 4.3.- **ARA-II**. MA: antagonismo sobre el receptor  $\text{AT}_1$  de la angiotensina II.

### 5.- Antagonistas del calcio. MA: inhiben el flujo de entrada de $\text{Ca}^{2+}$ al interior celular → vasodilatación.

### 6.- Hipotensores de acción central:

- 6.1.- **Metildopa** →  $\alpha$ -metilnoradrenalina, que es agonista  $\alpha_2$  (receptores presinápticos). RA: anemia hemolítica autoinmune.
- 6.2.- **Clonidina**. MA: agonista  $\alpha_2$ . AT: hipertensión; síndrome de abstinencia a opiáceos.
- 6.3.- **Moxonidina**. MA: agonista  $\alpha_2$  + agonista receptores imidazolina  $\text{I}_1$ .

### 7.- Vasodilatadores directos:

- 7.1.- **Fármacos que abren canales de  $\text{K}^+$** :
- **Minoxidilo**. AT: hipertensión grave, insuficiencia cardíaca; en aplicación tópica en la alopecia androgénica.

- **Diazóxido**. AT: hipertensión grave; insulinomas no operables (inhibe la secreción de insulina en el páncreas).

#### 7.2.- Fármacos que promueven la producción de NO:

- **Nitroprusiato**. RA: acumulación de iones cianuro → administración de tiosulfato sódico o hidroxocobalamina → tiocianato/cianocobalamina, no tóxicos.

- **Hidralazina**. FC: metabolismo por acetilación (acetiladores rápidos ↔ lentos). AT: emergencias hipertensivas de la eclampsia, por vía IV. RA: lupus, más frecuente en acetiladores lentos.

8.- **Antagonistas del receptor de la endotelina I: bosentán, ambrisentán, macitentan**. AT: hipertensión pulmonar. FC: bosentán es autoinductor enzimático → cinética tiempo-dependiente. RA: hepatotoxicidad, teratogenia.

9.- **Riociguat**: MA: sensibiliza la guanilato ciclasa soluble al óxido nítrico. AT: hipertensión pulmonar.

10.- **Selexipag**: MA: agonista selectivo de los receptores de prostaciclina. AT: hipertensión pulmonar.

#### Estados hipertensivos del embarazo (pre-eclampsia y eclampsia)

- Indicados: **labetalol**, **hidralazina**, metildopa, antagonistas de calcio (nifedipino), atenolol.

- No deben ser utilizados: diuréticos (reducción del volumen plasmático), IECA ni ARA-II (teratogenia), reserpina (depresión) y  $\beta$ -bloqueantes (aumento de la mortalidad fetal).

#### Tratamiento de la Disfunción Eréctil

- **Alprostadilo**. FC: administración tópica o intracavernosa. RA: priapismo, fibrosis peneana.

- **Sildenafil, vardenafil, tadalafil, avanafil**. MA: inhibición de la GMPc fosfodiesterasa tipo V (PDE5). Tadalafil presenta la máxima especificidad PDE5. FC: vía oral. Tadalafil presenta la mayor duración del efecto. También están indicados en hipertensión pulmonar. RA: cefalea, hipotensión, alteraciones de la visión (discromatopsia verde/azul por sildenafil, debido a inhibición de PDE 6 retiniana). CI: en cardiopatas y en pacientes tratados con nitratos orgánicos → riesgo de potenciación del efecto vasodilatador e hipotensor.

- **Apomorfina**. MA: agonista dopaminérgico en SNC. AT: disfunción eréctil (vía sublingual); episodios "off" en la enfermedad de Parkinson (vía sublingual o SC); emetizante en intoxicaciones orales (SC).

### Tema 29: Fármacos Antianginosos

- Carecen de capacidad analgésica propiamente dicha, pero previenen las crisis anginosas y suprimen el dolor anginoso ya establecido, porque restablecen el equilibrio entre la demanda y la oferta de oxígeno en el miocardio.

#### 1.- Nitratos y nitritos

- MA: liberación intracelular de NO → combinación con compuestos ricos en grupos sulfhidrilo (-SH) → formación de S-nitrosotioles → estimulación de la guanilciclase → aumento del GMPc intracelular → activación de una proteincinasa → fosforilación de proteínas → disminución del calcio citosólico → vasodilatación.

- Acción antianginosa: reducen la demanda de oxígeno del miocardio (precarga y postcarga), y aumentan la oferta por redistribución del flujo sanguíneo (aumento de la oxigenación del territorio isquémico) y vasodilatación coronaria (normaliza el aporte de oxígeno).

1.1.- Trinitrato de glicerilo = **nitroglicerina**. FC: alto EPP; metabolitos activos: 1,2-dinitrato y 1,3-dinitrato de glicerilo. AT: profilaxis (parches transdérmicos) y tratamiento (vía sublingual) de la angina de pecho.

1.2.- Dinitrato de isosorbida. FC: metabolitos activos: 2- y 5-mononitrato de isosorbida.

1.3.- 5-mononitrato de isosorbida.

- RA: cefalea (por vasodilatación de arterias cerebrales), hipotensión ortostática, metahemoglobinemia.

- Tolerancia, debido a la depleción de grupos sulfhidrilo (-SH) → en preparados orales de liberación controlada y formas transdérmicas debe procurarse un intervalo libre de tratamiento a lo largo del día (6-10 horas). También pueden administrarse compuestos con grupos -SH, como N-acetilcisteína o captopril.

- Dependencia física → suspender el fármaco reduciendo progresivamente la dosis.

- AT: angina de esfuerzo, angina de reposo, angina inestable, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto agudo de miocardio.

2.-  **$\beta$ -bloqueantes**. AT: profilaxis de la angina de esfuerzo, angina inestable; postinfarto de miocardio. CI: en angina de reposo.

- 3.- **Antagonistas de calcio**. AT: de elección en la profilaxis de la angina de reposo, de esfuerzo y angina inestable.
- 4.- Molsidomina. Profármaco → metabolitos activos que activan la guanilciclase.
- 5.- **Ranolazina**. MA: inhibición de la corriente tardía de sodio en las células cardíacas.
- 6.- Trimetazidina. CI: enfermedad de Parkinson.
- 7.- **Ivabradina**. MA: inhibición de la señal  $I_f$  del marcapasos cardíaco, que controla la despolarización espontánea diastólica en el nodo sinusal → reducción de la frecuencia cardíaca. Solo usar si la frecuencia cardíaca es  $> 70$  lpm. CI: con verapamilo o diltiazem. AT: angina de pecho, insuficiencia cardíaca (añadida a terapia estándar).
- 8.- **Nicorandilo**. MA doble: abre canales de potasio + producción de NO.

### Tema 30: Insuficiencia Vascular

Antagonistas del calcio: **nifedipino**. AT: enfermedad de Raynaud.

Prostaglandinas: **alprostadilo (= PGE<sub>1</sub>)**, **iloprost**. Por vía IV en enfermedad de Raynaud.

**Cilostazol**. MA: inhibición de fosfodiesterasa III. AT: claudicación intermitente. RA cardiovasculares graves.

Fármaco hemorreológico: **pentoxifilina**. Reduce la viscosidad de la sangre y aumenta su fluidez. AT: vasculopatías obstructivas.

#### Hipotensión ortostática

- 1.- Fludrocortisona: MA: mineralcorticoide.
- 2.- Dihidroergotamina: propiedades  $\alpha_1$ -adrenérgicas.
- 3.- Midodrina. FC: es un profármaco → desglímidodrina, que presenta propiedades  $\alpha_1$ -adrenérgicas.
- 4.- Etilefrina. MA: agonista  $\alpha_1$  y  $\beta_1$ .

### Tema 31: Fármacos Broncodilatadores y Antiasmáticos

Asma bronquial. Patogenia: INFLAMACIÓN + broncoconstricción.

- 1.- **Teofilina, cafeína y teobromina**. Son metilxantinas. Teofilina es poco hidrosoluble → mejorar hidrosolubilidad: **aminofilina** = complejo teofilina-etilendiamina; y derivados de teofilina: etamifilina.
  - MA: bloqueo competitivo de los receptores adenosínicos ( $A_1$  y  $A_2$ ).
  - AF: broncodilatación, aumento de la contractilidad cardíaca, activación generalizada del SNC (reducen la sensación de cansancio, aumentan la capacidad de mantener un esfuerzo intelectual, y producen insomnio); estimulan el centro del vómito y el centro respiratorio; estimulan la secreción gástrica de ácido y pepsina; aumentan la diuresis.
  - FC: por vía IV solo aminofilina. No usar la vía IM, ya que es dolorosa y absorción irregular. Metabolismo. Eliminación aumentada en niños y en uso concomitante de inductores enzimáticos. Eliminación disminuida en ancianos, insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática y en uso concomitante de inhibidores enzimáticos. Monitorización (RT: 10-20 mg/L).
  - RA: intolerancia gástrica, vómitos, irritabilidad, insomnio, convulsiones, taquicardia, arritmias.
  - AT: asma, EPOC, apnea del prematuro.
- 2.- **Roflumilast**. MA: inhibición de fosfodiesterasa 4 → aumento de AMPc pulmonar → reducción de la inflamación pulmonar. AT: EPOC.
- 3.- **Fármacos  $\beta_2$ -adrenérgicos**: uso por vía inhalatoria para aumentar la selectividad y menos RA (taquicardia, arritmias).
  - AF: broncodilatación.
  - **SABA** (Short-Acting Beta Agonists): salbutamol, fenoterol y terbutalina. Producen la dilatación de los bronquios de 2 a 5 min tras su administración por vía inhalada y su efecto desaparece en pocas horas. Tratamiento indicado para el alivio rápido de los síntomas asmáticos (crisis asmática).
  - **LABA** (Long-Acting Beta Agonists). No se utilizan en crisis asmáticas.
    - Bambuterol (vía oral. Profármaco de terbutalina. 24 h).
    - Salmeterol y formoterol (vía inhalatoria. 12 h).
    - Indacaterol, vilanterol, olodaterol, carmoterol, milveterol (vía inhalatoria. Acción ultralarga, 24 h).

4.- **Fármacos anticolinérgicos.** Por vía inhalatoria. Reducen la broncoconstricción y la secreción traqueobronquial.

- **SAMA** (Short-Acting Muscarinic Antagonists): **ipratropio**. Se utiliza como alivio o rescate solo cuando no se toleran los SABA, ya que su inicio de acción es más lento que el de estos. Se administra 3-4 veces al día.
- **LAMA** (Long-Acting Muscarinic Antagonists): **tiotropio, glicopirronio y umeclidinio**, c/24 h; y **aclidinio**, c/12 h. Tienen efecto prolongado (hasta 24 horas) con mayor permanencia en los receptores M3. Se recomiendan en asma grave, junto con otros fármacos, habitualmente un glucocorticoide inhalado y un LABA.

5.- **Glucocorticoides.** Se utilizan derivados modificados para incrementar la acción tópica por vía inhalatoria y reducir las RA sistémicas: **dipropionato de beclometasona, budesonido, propionato de fluticasona, ciclesonida**.

- RA: por vía inhalatoria, candidiasis orofaríngea y afonía. En niños y ancianos es útil el uso de un espaciador, que facilita la coordinación pulsación-inhalación y garantiza que sólo penetran en las vías respiratorias las partículas de pequeño tamaño → reducción de las RA locales en boca y faringe.

6.- **Inhibidores de la liberación de mediadores: cromoglicato, nedocromilo** (ambos por vía inhalatoria) y **ketotifeno** (vía oral, además es anti-H<sub>1</sub>). No tienen acción broncodilatadora. AT: profilaxis de las crisis asmáticas.

7.- **Terapia anti-LT:**

- Antagonistas de receptores cisteinil-leucotrienos (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>): **montelukast, zafirlukast**. FC: vía oral. AT: terapia adicional del asma; no en el ataque agudo. RA: cefalea, síndrome de Churg-Strauss, trastornos neuropsiquiátricos.

8.- **mAbs**

- **Omalizumab**. MA: anti-IgE. AT: asma eosinofílica grave mediada por IgE.
- **Mepolizumab, reslizumab, benralizumab**. MA: anti-IL-5. AT: asma eosinofílica grave.
- **Benralizumab**. MA: anti-receptor de IL-5. AT: asma eosinofílica grave.
- **Dupilumab**. MA: anti-IL-4 e IL-13. AT: asma grave, dermatitis atópica.

Tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática:

- Pirfenidona.
- Nintedanib.

## Tema 32: Antitusígenos, Expectorantes, Mucolíticos y Estimulantes de la Respiración

1.- **Antitusígenos.** Deprimen el centro bulbar de la tos.

- Opiáceos. **Codeína, dihidrocodeína**: mayor eficacia; también actividad analgésica y antidiarreica. RA: estreñimiento. **Dextrometorfano**: sin efectos sedantes ni depresión respiratoria.
- Otros: noscapina, clobutinol, cloperastina, difenhidramina, oxolamina.

2.- **Secreción traqueobronquial.** Para viscoelasticidad adecuada: 95% agua → hidratación (vía inhalatoria, oral).

Mucolíticos:

- Productos azufrados: **N-acetilcisteína, S-carboximetilcisteína, mesna**. Reducen los puentes disulfuro → fragmentan las cadenas de mucinas → fluidificación de la secreción mucosa.
- **Bromhexina, ambroxol**.

3.- **Tratamiento de la fibrosis quística:**

- **Dornasa alfa** = desoxirribonucleasa I humana recombinante, enzima mucolítico similar a la DNAsa natural, que reduce la viscosidad del esputo. FC: administración por vía inhalatoria.
- Fármacos moduladores de la proteína CFTR:
  - 1) Potenciador, que incrementa la probabilidad de apertura/activación del canal de cloro: **ivacaftor**.
  - 2) Correctores, que facilitan el procesamiento y el transporte de la proteína F508 a la membrana apical celular, aumentando la cantidad de proteína CFTR funcional en la superficie celular: **tezacaftor, lumacaftor y elexacaftor**.

4.- **Síndrome del distrés respiratorio del recién nacido:** déficit de surfactante pulmonar secretado por las células alveolares tipo II. Prevención y tratamiento: administración de surfactante pulmonar exógeno, por vía endotraqueal; su componente mayoritario es fosfatidilpalmitoilcolina.

5.- **Óxido nítrico**. FC: vía inhalatoria. AT: insuficiencia respiratoria en neonatos con hipertensión pulmonar.

## Tema 33: Farmacología de la Motilidad del Aparato Digestivo

### 1.- **Fármacos procinéticos**

- **Benzamidas = ortopramidas: metoclopramida, cleboprida, alizaprida, cinitaprida, prucaloprida.**

- MA: acción antiemética: acción anti-D<sub>2</sub> y anti-5-HT<sub>3</sub>; acción procinética: acción agonista 5-HT<sub>4</sub>.

- AF: aumentan la presión del esfínter esofágico inferior y la motilidad esofágica, aumentan las contracciones gástricas, aumentan el peristaltismo intestinal y la velocidad de tránsito.

- AT: esofagitis por reflujo; hernia de hiato; gastroparesia; trastornos del tránsito gastrointestinal; y vómitos.

- RA: hiperprolactinemia, reacciones extrapiramidales (acatisia, distonías, tortícolis, espasmo facial), parkinsonismo (temblor, rigidez, acinesia). Cisaprida retirada por riesgo de arritmias ventriculares graves.

- **No benzamídicos: domperidona.** No atraviesa la BHE → menor incidencia de reacciones extrapiramidales y puede utilizarse en pacientes con enfermedad de Parkinson. RA: arritmias. AT: vómitos por levodopaterapia.

- **Eritromicina.** Actividad procinética gastrointestinal, por su acción agonista sobre el receptor de motilina.

### 2.- **Fármacos espasmolíticos**: papaverina, **mebeverina.**

- MA: inhibición de fosfodiesterasa → aumento del AMPc → relajación del músculo liso.

- AT: tratamiento de dolores de tipo espástico y cólico; se asocian a analgésicos y anticolinérgicos.

### 3.- Antiflatulentos: simeticona.

4.- **Inhibidores de la discinesia esofágica.** Acalasia = fallo en la relajación del esfínter gastroesofágico, que impide su abertura plena al paso del bolo alimenticio. Tratamiento: nitratos por vía sublingual; antagonistas del calcio por vía sublingual; toxina botulínica inyectada en el esfínter gastroesofágico.

5.- **Farmacología de los síndromes diarréicos.** Tratamiento: rehidratación oral → formulación de la OMS/UNICEF (hipotónica): glucosa + cloruro de sodio + cloruro de potasio + citrato de potasio o bicarbonato de sodio.

#### 5.1.- Inhibidores de la motilidad gastrointestinal.

- Opiáceos: **loperamida y difenoxilato**, que atraviesan mal la BHE, por lo que presentan gran actividad a nivel gastrointestinal y prácticamente nula a nivel central. **Codeína.**

- Anticolinérgicos: **butilescopolamina, otilonio.** Son compuestos con amonio cuaternario, con selectividad por el tubo digestivo.

- Inhibidores de la liberación de hormonas prosecretoras: octreótido, lanreótido, que son análogos de somatostatina. AT: acromegalia, tumores neuroendocrinos, tumores carcinoides.

5.2.- **Racecadotril.** Profármaco → tiorfano. MA: inhibición de la encefalinasa plasmática → elevación de las encefalinas (estimulan receptores opiáceos delta a nivel periférico) → reducción de la hipersecreción intestinal de agua y electrolitos. AT: diarrea aguda.

#### 5.3.- Agentes antiinfecciosos (exclusivamente en las situaciones clínicas graves):

Tratamiento de la colitis pseudomembranosa, Clostridioides difficile (← tratamiento antibiótico). Por vía oral:

- Vancomicina.

- Metronidazol.

- Rifaximina.

- Fidaxomicina.

### 6.- **Farmacología del estreñimiento**

6.1.- **Formadores de masa**: salvado, metilcelulosa, mucílago de Plantago ovata. Son compuestos hidrófilos que absorben agua, aumentan el volumen del contenido intestinal y estimulan los reflejos fecales. Efecto no inmediato.

- AT: normalización del hábito intestinal, síndrome de colon irritable, estreñimiento del embarazo.

- RA: flatulencia, obstrucción intestinal.

6.2.- **Suavizantes, lubricantes o emolientes: glicerol** en supositorios; **dioctilsulfosuccinato = docusato sódico** (tensioactivo aniónico); **parafina**.

- AT: en pacientes que no deben realizar esfuerzos defecatorios y en aquellos en los que el miedo al dolor de la defecación les induce estreñimiento (hemorroides, fisura anal).

6.3.- **Laxantes osmóticos.**

- **Sales de magnesio, sodio y potasio**, por vía oral o rectal en forma de enema.

- **Macrogol 3350**.

- **Lactulosa**. Disacárido de galactosa y fructosa. Descomposición fermentativa en el colon → aniones orgánicos que actúan como laxantes osmóticos e irritantes sobre la mucosa del colon. Este ambiente ácido favorece la ionización del amoníaco → ión amonio, menos absorbible → reducción de la hiperamoniemia → AT: tratamiento de elección de la encefalopatía hepática. Idem **lactitol**, que es un disacárido de galactosa y sorbitol.

6.4.- **Estimulantes "por contacto"**. MA: realmente inhiben la absorción de electrolitos y agua → aumentan el contenido líquido intestinal y estimulan el peristaltismo. Son los más drásticos (= "catárticos"). AT: situaciones puntuales que exigen una evacuación intestinal rápida (ej: cirugía).

- Derivados antraquinónicos: **ruibarbo, sen, cáscara sagrada**.

- Derivados del fenilmetano: **bisacodilo, picosulfato**.

- Aceite de ricino.

RA generales de los laxantes: molestias digestivas, formación de hábito que conduce al abuso, hipopotasemia.

6.5.- **N-metilnaltrexona, naloxegol, naldemedina**. MA: antagonista de receptores opiáceos  $\mu$  periféricos, ya que no atraviesa la BHE. AT: estreñimiento causado por opiáceos.

Tratamiento de la Encefalopatía Hepática (consecuencia de la acumulación en el SNC de sustancias neurotóxicas (GABAérgicas?), que en condiciones normales son eliminadas por el hígado). Alternativas terapéuticas:

- Disacáridos no absorbibles: **lactulosa, lactitol** → eliminación fecal de  $\text{NH}_4^+$ .

- Aminoácidos de cadena ramificada → corrección del exceso de aminoácidos aromáticos.

- Antagonistas de benzodiazepinas: flumazenilo → antagonismo de receptores GABA.

- Antibacterianos: neomicina, metronidazol, rifaximina (orales) → erradicación de las bacterias productoras de amoníaco del colon.

## 7.- Farmacología de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)

7.1.- Aminosalicilatos

- **Ácido 5-aminosalicílico = 5-ASA = mesalazina**. Comprimidados dotados de cubierta entérica.

- **Sulfasalazina** = sulfapiridina unida por enlace azoico al 5-ASA. En el colon, las bacterias reducen el enlace azoico → 5-ASA. AT: EII, artritis reumatoide. Otros profármacos de 5-ASA: **olsalazina, balsalazida**.

7.2.- **Glucocorticoides**: prednisona, metilprednisolona. AT: en las exacerbaciones de la EII.

7.3.- **Fármacos biológicos anti-TNF $\alpha$** : **infiximab, adalimumab, golimumab, etanercept**.

7.4.- **Vedolizumab**. mAb frente a la integrina  $\alpha 4\beta 7$ .

## 8.- Farmacología del vómito

8.1.- **Bloqueantes D<sub>2</sub>**. Benzamidas: **metoclopramida, cleboprida** (RA: reacciones extrapiramidales); y no benzamidas: **domperidona** (que no atraviesa BHE → AT: vómitos por levodopa y agonistas dopaminérgicos usados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson). Neurolépticos: **fenotiazinas, butirofenonas**.

8.2.- **Bloqueantes 5-HT<sub>3</sub>**. Benzamidas: **metoclopramida, cleboprida** (RA: reacciones extrapiramidales); y no benzamidas: **ondansetrón, granisetron, tropisetron, palonosetrón** (RA: cefalea; no provocan reacciones extrapiramidales). AT: prevención y tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, radioterapia y cirugía.

8.3.- **Glucocorticoides**: dexametasona, metilprednisolona. Se utilizan a dosis altas como coadyuvantes de los antagonistas 5-HT<sub>3</sub> en los vómitos por quimioterapia y radioterapia.

8.4.- Cannabinoides:  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol = dronabinol. AT: vómitos por quimioterapia.

8.5.- Benzodiazepinas (lorazepam). AF: ansiolisis y amnesia anterógrada. AT: reducción de los vómitos anticipatorios que suelen aparecer con la repetición de los ciclos de quimioterapia.



8.6.- **Aprepitant, netupitant, rolapitant.** MA: antagonista de los receptores NK<sub>1</sub> de la neurocinina → bloqueo de los efectos de la sustancia P en el SNC. AT: náuseas y vómitos por quimioterapia; vómitos postoperatorios.

Fosaprepitant es un profármaco para administración IV.

#### 9.- Fármacos anticinetóticos y antivertiginosos

9.1.- Antihistamínicos-H<sub>1</sub>: **dimenhidrinato, meclozina.** AT: cinetosis.

9.2.- Antidopaminérgicos: fenotiazinas (**tietilperazina**), **sulpirida.** AT: vértigos.

9.3.- **Betahistina.** AT: vértigos de Ménière.

10.- Fármacos emetizantes: apomorfina (vía SC), jarabe de ipecacuana (vía oral). AT: intoxicaciones orales.

## Tema 34: Farmacología de la Secreción del Aparato Digestivo. Farmacología de la Úlcera

### 1.- Fármacos antihistamínicos-H<sub>2</sub>. Todos tienen un heterociclo disustituido.

- anillo imidazol: **cimetidina.**
- anillo furano: **ranitidina.**
- anillo tiazol: **famotidina, nizatidina, ebrotidina.**

- I: cimetidina inhibe el citocromo P<sub>450</sub> → interacciones.

- AT: úlcera duodenal, gástrica, esofagitis por reflujo y síndrome de Zollinger-Ellison.

- RA de cimetidina: galactorrea, ginecomastia, cefalea, confusión mental, pérdida de libido en varones.

2.- Fármacos anticolinérgicos: pirenzepina.

### 3.- Inhibidores de la bomba de protones: **omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol.**

- Estructura de bencimidazol.

- Profármacos: protonación del anillo de bencimidazol en el medio ácido → transposición de Smiles → formación de enlace disulfuro irreversible con residuo cisteína de la ATPasa H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> → inhibición irreversible de la bomba gástrica de protones.

- FC: lábil en medio ácido → cubierta entérica.

- I: inhibidor del metabolismo de otros fármacos (citocromo P450).

- RA: hipomagnesemia grave, aumento del riesgo de fracturas óseas, riesgo de lupus eritematoso cutáneo subagudo. Reducen la absorción de la vitamina B<sub>12</sub>.

- AT (de elección): úlcera duodenal, gástrica, esofagitis por reflujo y síndrome de Zollinger-Ellison.

### 4.- Fármacos antiácidos. I: pueden interferir la absorción de otros fármacos.

4.1.- No sistémicos: + HCl → formación de sales insolubles no absorbibles. Son los recomendables.

- Sales de magnesio: hidróxido de magnesio. RA: diarrea.

- Sales de aluminio: hidróxido de aluminio. RA: estreñimiento. En el intestino forma sales insolubles con los fosfatos → eliminación con las heces → AT: tratamiento de la hiperfosfatemia.

- Compuestos de aluminio y magnesio: **almagato, magaldrato.**

4.2.- Sistémicos: + HCl → formación de sales solubles → absorción y alcalinización sistémica.

- Bicarbonato sódico.

### 5.- Protectores de la mucosa.

5.1.- **Sucralfato, dosmalfato.** No son antiácidos, sino que forman una película protectora sobre la mucosa. I: pueden interferir la absorción de algunos fármacos.

5.2.- Carbenoxolona. AT: aplicación tópica en úlceras y heridas de la mucosa bucal.

5.3.- **Prostaglandinas: misoprostol.** AT: profilaxis de la úlcera gastroduodenal en pacientes que toman AINE.

RA: diarrea, aborto (→ contraindicado en mujeres embarazadas).

5.4.- **Acexamato de zinc.**

**Helicobacter pylori** → gastritis, úlcera péptica, adenocarcinoma gástrico. Pauta de erradicación, asociar:

- Inhibidor del ácido: inhibidor de la bomba de protones.

- De 2 a 3 antibióticos: amoxicilina, claritromicina, metronidazol, levofloxacino.

**Farmacología de la secreción pancreática exógena:** suplemento de enzimas exógenas: lipasa, tripsina-quimotripsina, amilasa, en pacientes con fibrosis quística.

**Farmacología de la litiasis biliar**

- Ácidos biliares: ácido quenodeoxicólico/ácido ursodeoxicólico.
- Disolventes de contacto: metiléter-butiléter, mono-octanoína.

**Tema 35: Farmacología de la Hemostasia, Coagulación y Fibrinólisis****1.- Fármacos antiagregantes plaquetarios****1.1.- Inhibición de la producción de tromboxanos:**

- **Ácido acetilsalicílico**, carbasalato. MA: inhibe irreversiblemente la COX-1 por acetilación ( $\downarrow$  TXA<sub>2</sub>).
- **Trifusal**. Derivado trifluorado del ácido acetilsalicílico.

**1.2.- Inhibición de fosfodiesterasa** → aumento de AMPc y GMPc intraplaquetarios. **Dipiridamol**.**1.3.- Inhibición de la unión de ADP a su receptor plaquetario (P2Y<sub>12</sub>):****1.3.1.- Inhibidores irreversibles**. Son profármacos:

- **Ticlopidina**. RA: mielotoxicidad.
- **Clopidogrel**, derivado de ticlopidina, más potente y no mielotóxico. Es profármaco, que se activa vía citocromo P450, por lo que los inhibidores de este enzima (omeprazol) pueden comprometer su efectividad.
- **Prasugrel**.

**1.3.2.- Inhibidores reversibles**. No son profármacos: **ticagrelor; cangrelor**.**1.4.- Fármacos bloqueantes del receptor GP IIb/IIIa:**

- **Abciximab**. mAb. AT: angioplastia coronaria transluminal percutánea o aterectomía.
- Péptidos sintéticos: **eptifibátida**. AT: prevención del infarto de miocardio (tras angina), se utiliza junto con ácido acetilsalicílico y heparina; angioplastia transluminal percutánea.
- Compuestos no peptídicos: **tirofibán**: AT: igual que eptifibátida.

**1.5.- Análogos de inhibidores naturales de la agregación:**

- **Epoprostenol = prostaciclina = PGI<sub>2</sub>**. AT: técnicas de circulación extracorpórea (diálisis renal); hipertensión pulmonar.
- **Iloprost**.

**1.6.- Vorapaxar**. MA: inhibidor del receptor-1 activado de proteasa.**2.- Farmacología de la coagulación**

**2.1.- Heparina**. Glucosaminglucano: alternancia de ácido urónico +  $\alpha$ -D-glucosamina, acetilada y/o sulfatada. La heparina no fraccionada es una mezcla de polímeros de alto peso molecular → técnicas de fraccionamiento: **heparinas fraccionadas o de bajo peso molecular: dalteparina, bemiparina, enoxaparina, nadroparina, tinzaparina**, que contienen la unidad básica de pentasacárido necesaria para unirse a la AT III.

- MA: se fija a la AT III → cambio conformacional → acelera la formación del complejo AT III-proteasa → inactivación de los factores IIa, Xa, IXa, XIa, XIIa.
- AF: inhibe la coagulación tanto in vivo como in vitro.
- FC: administración parenteral (SC, IV), no atraviesa la barrera placentaria. Frente a la heparina no fraccionada, las heparinas fraccionadas presentan una mayor selectividad Xa, mayor biodisponibilidad y semivida más prolongada.
- RA: hemorragia, trombocitopenia, reacciones alérgicas, osteoporosis y pérdida de pelo.
- Control de la dosificación: test del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA). Las heparinas fraccionadas no modifican el TTPA, se pautan a dosis fijas y no precisan controles de laboratorio; si en algún caso se requiere control de la dosificación, se determina la actividad anti-Xa plasmática.
- Antídoto: sulfato de protamina.
- AT: profilaxis y tratamiento de trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, trombosis cerebral, prevención de trombos en transfusiones sanguíneas, circulación extracorpórea en cirugía cardíaca y diálisis.

**2.2.- Anticoagulantes orales indirectos: acenocumarol, warfarina**. Son 4-hidroxycumarinas.

- MA/ AF: inhiben reductasas, interfiriendo la acción de la vitamina K, esencial para la biosíntesis hepática de los factores de la coagulación: II, VII, IX y X. acción anticoagulante sólo in vivo; requiere un periodo de latencia de varias horas.
- FC: se absorben por vía oral, elevada UPP (>95%), atraviesan la barrera placentaria. Variabilidad debido a polimorfismo genético de citocromo P450 y vitamina K epóxido reductasa.
- I: desplazamiento de la UPP (por AINE); ácido acetilsalicílico y otros antiplaquetarios potencian la acción anticoagulante. RA: hemorragia, teratogenia.

- Antídoto: vitamina K (fitonadiona).
- Control de la dosificación: test del tiempo de protrombina (índice de Quick). INR terapéutico: 2 – 4,5.
- AT: profilaxis y tratamiento de trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, profilaxis de reinfarto de miocardio, tromboembolismo asociado a prótesis valvulares cardíacas, fibrilación auricular, cardioversión de fibrilación auricular, recurrencia de tromboembolismo cerebral.

2.3.- **Fondaparinux**. MA: activación de la AT III → inhibición del factor Xa. AT: reducción del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa tras cirugía ortopédica mayor. Administración SC.

2.4.- **Desirudina**, lepirudina, bivaluridina. Derivados recombinantes de hirudina. MA: forma un complejo con la trombina; es un mecanismo independiente de la AT III. FC: vías SC e IV. AT: prevención de trombosis venosa profunda en pacientes sometidos a cirugía.

### 2.5.- Anticoagulantes orales directos (ACOD):

2.5.1.- **Dabigatrán**. MA: inhibidor de la trombina. FC: vía oral. AT: prevención del tromboembolismo venoso, ictus y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular. RA: hemorragias. Antídoto: **idarucizumab**.

2.5.2.- **Rivaroxabán, apixabán, edoxabán**. MA: inhibidor del factor Xa. FC: vía oral. AT: igual que dabigatrán. RA: hemorragias, erupciones. Antídoto: **andexanet**.

## 3.- Farmacología de la fibrinólisis

3.1.- **Fármacos trombolíticos: activadores de la fibrinólisis**. MA: activación del plasminógeno → plasmina.

- **Estreptoquinasa**: proteína obtenida de cultivos de estreptococos β-hemolíticos del grupo C. Desventajas: activador indirecto; es una proteína heteróloga → capaz de inducir la producción de Ac (por exposición previa al medicamento o tras una infección estreptocócica); activa tanto el plasminógeno unido a fibrina como el soluble del plasma → estado de hiperplasminemia → mayor riesgo de hemorragia.

- **Anistreplasa = APSAC**: complejo formado por estreptoquinasa y Lys-plasminógeno. Ventajas: activador directo; se activa lentamente → no genera grandes cantidades de plasmina de forma instantánea; larga semivida → administración en bolus IV. Desventajas: contiene estreptoquinasa.

- **Uroquinasa**: proteína aislada de la orina humana. Actualmente se obtiene por tecnología recombinante.

Ventajas: activador directo; presenta mayor afinidad por el plasminógeno unido a la fibrina.

- **Activador tisular del plasminógeno (t-PA) = alteplasa, tenecteplasa, reteplasa**. Se obtienen por tecnología recombinante. Ventajas: presentan la mayor selectividad por el plasminógeno unido a fibrina.

RA: complicaciones hemorrágicas. Estreptoquinasa y anistreplasa pueden producir reacción anafiláctica, y no deben utilizarse en el reinfarto. AT: IAM; tromboembolismo venoso, pulmonar; trombosis cerebral.

3.2.- **Inhibidores de la fibrinólisis = antifibrinolíticos**: ácido tranexámico, ácido épsilon-aminocapróico. MA: se unen de forma reversible al plasminógeno, bloqueando la unión de este a la fibrina, lo que impide su transformación en plasmina. AT: menorragia, tratamiento y profilaxis de la hemorragia posquirúrgica, tratamiento de la hemorragia por hiperfibrinólisis.

## Temas 36 y 37: Fármacos Expansores Plasmáticos y Diuréticos

- **Expansores plasmáticos**: hidroxietilalmidón, dextranos (40 y 70) y gelatinas.

1.- **Diuréticos de máxima eficacia**: bumetanida, piretanida, **furosemida, torasemida**, ácido etacrínico.

- MA: interfieren el sistema de co-transporte  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$  a nivel de la porción gruesa del asa de Henle, y aumentan la eliminación de  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$  por inhibición de su reabsorción en el segmento grueso de la rama ascendente.

- RA: hiponatremia, hipopotasemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, alcalosis hipoclorémica, hipovolemia, hiperglucemia, hiperuricemia, ototoxicidad (ácido etacrínico, retirado).

2.- **Diuréticos de eficacia media: tiazidas**.

- MA: inhiben en la porción inicial del túbulo contorneado distal la reabsorción de  $\text{Cl}^-$  y  $\text{Na}^+$ ; a diferencia de

los diuréticos del asa, reducen la eliminación urinaria de  $\text{Ca}^{2+}$ . Gran acción hipotensora.

- De acción corta: **clorotiazida, hidroclorotiazida.**
- De acción intermedia: **xipamida, indapamida.**
- De acción prolongada: **clortalidona.**
- RA: hiponatremia, hipopotasemia, hipocloremia, hipomagnesemia, hipercalcemia, hiperuricemia, hiperglucemia y pancreatitis.

### 3.- Diuréticos de eficacia baja:

3.1.- **Ahorradores de  $\text{K}^+$ :** actúan en el último segmento del túbulo distal-colector.

- **Inhibidores de aldosterona: espironolactona, canreonato de potasio.** Estructura esteroide.

RA: hiperpotasemia, ginecomastia e impotencia en varones.

- **Inhibidores directos del transporte de sodio: triamtereno, amilorida.** RA: hiperpotasemia.

3.2.- Diuréticos osmóticos: **manitol.** Actúa en el túbulo proximal.

3.3.- **Inhibidores de la anhidrasa carbónica:** acetazolamida, diclorfenamida, dorzolamida. AF: aumentan la eliminación renal de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{HCO}_3^-$  → acidosis → estimulan el centro respiratorio. Inhiben la producción de humor acuoso en la cámara anterior del ojo.

### Aplicaciones terapéuticas de los diuréticos:

- Hipertensión arterial: tiazidas.
- Insuficiencia cardíaca congestiva.
- Insuficiencia renal aguda: furosemida.
- Edemas (← cirrosis hepática, síndrome nefrótico): diurético ahorrador de potasio / diurético del asa.
- Edema agudo de pulmón: furosemida.
- Edema cerebral: manitol.
- Intoxicaciones; junto con diuresis forzada, se alcaliniza o acidifica la orina según la naturaleza ácido-base del tóxico.
- Hipercalcemia: furosemida.
- Diabetes insípida: tiazidas.

## Tema 38: Hormonas Sexuales

1.- Estrógenos:  $17\beta$ -estradiol (18 C, anillo A aromático). No esteroide: dietilestilbestrol.

- AT: - Insuficiencia ovárica.

- Terapia de reposición estrogénica del déficit hormonal tras la menopausia. **Tibolona** mejora la sintomatología vasomotora y atrófica de la postmenopausia.

- Dismenorrea (estrógeno + gestágeno).

**Raloxifeno, bazedoxifeno:** moduladores selectivos del receptor estrogénico (MSRE). En el hueso actúan como agonistas → reduciendo la resorción; en útero y mama actúan como antiestrógenos → no parece aumentar el riesgo de cáncer. AT: osteoporosis en mujeres postmenopáusicas.

2.- Antiestrógenos

- **Clomifeno.** MSRE. AT: infertilidad femenina.

- **Tamoxifeno, toremifeno, droloxifeno.** MSRE. AT: cáncer de mama dependiente de estrógenos.

- **Ospemifeno.** MSRE. AT: atrofia vulvovaginal.

- **Fulvestrant.** Antagonista puro del receptor estrogénico. AT: cáncer de mama dependiente de estrógenos.

3.- Inhibidores de la aromatasas. AT: cáncer de mama dependiente de estrógenos. RA: aumento de osteoporosis y fracturas óseas, por privación estrogénica.

- Clase I: esteroideos. Son inhibidores irreversibles: **formestano y exemestano.**

- Clase II: no esteroideos. Son inhibidores reversibles: **anastrozol, letrozol.**

Aminoglutetimida: es un inhibidor inespecífico de la síntesis de estrógenos.

4.- Gestágenos: **progesterona, megestrol, medroxiprogesterona, noretisterona, alilestrenol.** AT:

endometriosis, cáncer de endometrio, cáncer de mama, amenaza de aborto, síndrome de anorexia/caquexia.

5.- Antagonistas de progesterona: **mifepristona = RU-486** = "píldora abortiva". Es un 19-noresteroide. AT: terminación médica del embarazo, en uso secuencial con un análogo de prostaglandina (misoprostol, gemeprost).

6.- Andrógenos: testosterona, que por reducción tisular en posición  $5\alpha$  → dihidrotestosterona.

- Nandrolona y estanozolol destacan por su acción anabolizante.

- **Danazol y gestrinona:** poseen acción androgénica, antiestrogénica y antiprogéstágena. AT: endometriosis.

**7.- Antiandrógenos.** AT: cáncer de próstata.

- de estructura esteroide: **ciproterona**, espironolactona.
- de estructura no esteroide: **flutamida, bicalutamida, nilutamida, enzalutamida**.

**Abiraterona.** MA: inhibe  $17\alpha$ -hidroxilada. AT: cáncer de próstata.

**8.- Análogos de la GnRH = Hormona liberadora de gonadotropinas:**

**8.1.- Agonistas de la GnRH: buserelina, goserelina, leuprorelina, nafarelina, triptorelina.** A dosis terapéuticas y de forma continuada provocan hiposensibilización de los receptores GnRH → inhibición de la liberación de gonadotropinas a nivel hipofisario → hiposensibilización de los receptores LH y FSH a nivel gonadal → inhibición de la esteroidogénesis ovárica y testicular → reducción de la secreción de estrógenos y andrógenos.

- FC: administración por vía parenteral o intranasal.
- AT: cáncer de próstata (la estimulación inicial de la secreción de LH, FSH y testosterona puede producir exacerbación de la enfermedad → asociar un fármaco inhibidor de la síntesis de testosterona (ketoconazol) o un antiandrógeno (ciproterona o flutamida); cáncer de mama; endometriosis.
- RA: riesgo de depresión, teratogenia.

**8.2.- Antagonistas de la GnRH: abarelix, degarelix, ganirelix, cetorelix.** AT: en técnicas de reproducción asistida (prevención de la ovulación prematura en pacientes sometidas a una estimulación ovárica controlada seguida de la extracción de oocitos).

**9.- Finasterida, dutasterida.** Son 4-azaesteroides.

- MA: inhibición de la  $5\alpha$ -reductasa (finasterida del tipo 2; dutasterida de los tipos 1 y 2).
- AT: hipertrofia prostática benigna; alopecia androgénica.
- RA: disfunción sexual en el varón.

**10.- Anticoncepción femenina:**

- Estrógeno + gestágeno, vía oral.
- Ulipristal. MA: modulador selectivo del receptor de progesterona. AT: anticoncepción de urgencia.

**11.- Eflornitina.**

- MA: inhibición de ornitina descarboxilasa.
- AT: hirsutismo facial.

**Tema 39: Hormonas Neurohipofisarias. Fármacos Antidiuréticos. Farmacología Uterina.****1.- Vasopresina (= ADH) y derivados con mayor actividad y duración de acción:**

- **Desmopresina:** alta actividad antidiurética. AT: diagnóstico y tratamiento de la diabetes insípida neurógena (origen central), hemofilia tipo A, enfermedad de von Willebrand tipo I, y enuresis nocturna.
- Lipresina: alta actividad vasoconstrictora. AT: varices esofágicas sangrantes. Terlipresina es profármaco de lipresina.

**2.- Fármacos antidiuréticos: tiazidas.** AT: diabetes insípida.**3.- Tolvaptán.** MA: antagonista del receptor V2 de vasopresina. AT: hiponatremia del SIADH. RA: hepatotoxicidad.**4.- Farmacología de la motilidad uterina.**

- 4.1.- Oxitocina. AT: inducción del parto, en perfusión IV. Facilitar la eyección de leche materna, vía intranasal.
- 4.2.- Carbetocina. MA: agonista de receptores de oxitocina; acción prolongada. AT: atonía uterina y hemorragias del postparto.
- 4.3.- Prostaglandinas: dinoprostona = PGE<sub>2</sub>. AT: preparación cervical previa al parto (por vía vaginal).
- 4.4.- Alcaloides ergóticos: ergobasina, metilergobasina. Son estimulantes de la musculatura lisa uterina → aumentan las contracciones uterinas. AT: atonía uterina y hemorragias del postparto.

**5.- Relajantes uterinos.**

**Atosibán.** MA: antagonista competitivo de los receptores de la oxitocina. AT: parto prematuro inminente.

**Antagonistas de calcio.** AF: inhiben la contracción de la fibra lisa muscular. AT: amenaza de parto prematuro.

Estimulantes  $\beta_2$ -adrenérgicos: ritodrina, salbutamol. Reducen las contracciones uterinas. RA: problemas cardiovasculares graves. AT: amenaza de parto prematuro.

**Sulfato de magnesio.** En amenaza de parto pretérmino durante 12-24 h para reducir el riesgo de parálisis cerebral por hipoxia.

## Tema 40: Corticosteroides

1.- Glucocorticoides: hidrocortisona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, betametasona, deflazacort.

- Para evitar insuficiencia suprarrenal: a) no suspender nunca el tratamiento con esteroides de forma brusca; b) administrar siempre la menor dosis posible; c) terapéutica alternante: administrar toda la dosis necesaria para 48 horas en el primer día por la mañana, y descansar el día siguiente; y d) usar preparados de acción corta.

- AT: enfermedades alérgicas, miastenia gravis, enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), hipercalcemia aguda, asma, afecciones dermatológicas (dermatitis), shock anafiláctico, artritis reumatoide, reacciones de rechazo de trasplantes, vómitos por antineoplásicos.

2.- Mineralcorticoides: fludrocortisona. AT: insuficiencia suprarrenal, hipotensión ortostática.

3.- Inhibidores de la síntesis:

- Mitotano. AF: acción citotóxica sobre la corteza suprarrenal. AT: carcinoma suprarrenal inoperable.

- Aminoglutetimida. MA: inhibe la hidroxilación del colesterol y su conversión en pregnenolona. AT: cáncer de mama, cáncer de próstata, síndrome de Cushing.

- Metirapona. MA: inhibe la  $11\beta$ -hidroxilasa  $\rightarrow$  reduce la síntesis de cortisol y corticosterona.

- Ketoconazol. Evita la estimulación inicial de la síntesis de andrógenos provocada por los agonistas de la GnRH utilizados en el tratamiento del cáncer de próstata.

4.- Pasireotida. MA: agonista del receptor de somatostatina. AT: síndrome de Cushing.

## Tema 41: Hormonas Tiroideas y Fármacos Antitiroideos

1.- Hormonas tiroideas: Tetrayodotironina =  $T_4$  = tiroxina = levotiroxina, y triyodotironina =  $T_3$  = liotiroxina.

- AT: hipotiroidismo.

2.- Fármacos antitiroideos:

2.1.- Tionamidas = tiourileno: tiamazol = **metimazol**, **carbimazol** ( $\rightarrow$  tiamazol), **propiltiuracilo**.

- MA: inhiben la síntesis de hormonas tiroideas. AT: hipertiroidismo. RA: agranulocitosis.

2.2. Yodo.

- Yoduro (solución de Lugol) reduce la vascularización y endurece la glándula tiroides.

AT: preparación de la intervención quirúrgica (hipertiroideos); tratamiento de la crisis hipertiroidea.

- Yodo radiactivo:  $^{131}\text{I}$ , se concentra en el tiroides, emite radiación X y partículas  $\beta$   $\rightarrow$  efecto citotóxico.

AT: hipertiroidismo.

3.-  $\beta$ -bloqueantes: propranolol, antagoniza las manifestaciones del hipertiroidismo debidas a hiperactividad simpática.

## Tema 42: Farmacología de la Diabetes

Insulina (2 cadenas: A y B; 51 aa)

- MA: unión a receptores de membrana con actividad tirosina-cinasa.

- AT: diabetes mellitus 1 y 2 (especialmente si cirugía o embarazo), cetoacidosis diabética, coma hiperosmolar.

Análogos de insulina:

- Ultrarápidas: Lispro, Aspart, Glulisina.

- Lentas: Detemir, Glargina,

- Ultralentas: Degludec, Icodec.

Antidiabéticos orales. AT: diabetes mellitus tipo 2.

1.- Sulfonilureas. 1<sup>ª</sup>G: clorpropamida, tolbutamida. 2<sup>ª</sup>G: **Gli-** (más potentes, menor UPP).

- MA: bloqueo canal de  $\text{K}^+$   $\rightarrow$  secreción de insulina desde el páncreas.

- FC: elevada UPP. - I: desplazamiento de UPP. - RA: hipoglucemia.

- AT: diabetes mellitus tipo 2.
- 2.- **Meglitinidas: repaglinida, nateglinida.** = reguladores de la glucemia postprandial. Todo como sulfonilureas.
- 3.- **Biguanidas: metformina.**
  - RA: pérdida de peso, sabor metálico y acidosis láctica.
  - AT: diabetes mellitus 1 y 2 (particularmente si sobrepeso u obesidad).
- 4.- **Glitazonas = tiazolidindionas: pioglitazona, rosiglitazona.**
  - MA: agonistas del receptor PPAR  $\alpha$  (= receptor  $\alpha$  activado por el proliferador de peroxisomas).
  - AF: "sensibilizadores a la acción de la insulina", sin aumentar su secreción desde el páncreas.
  - AT: diabetes mellitus tipo 2.
  - RA: retención de líquido y edemas. Reducen la densidad ósea  $\rightarrow$  aumento de fracturas óseas. Aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio y mortalidad global  $\rightarrow$  retirada de rosiglitazona. Pioglitazona se ha relacionado con aumento del riesgo de cáncer de vejiga.
- 5.- **Relacionados con incretinas (GLP-1, GIP).** AT: diabetes mellitus tipo 2.
  - 5.1.- **Exenatida, lixisenatida.** MA: análogos de GLP-1. Vía SC. RA: pancreatitis.
  - 5.2.- **Liraglutida, albiglutida, dulaglutida, semaglutida.** MA: análogos de GLP-1. Vía SC. **Tirzepatida** es un agonista dual (GLP-1 y GIP).
  - 5.3.- **IDPP4: sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina.** Vía oral. - MA: inhibición de dipeptidil-peptidasa 4  $\rightarrow$  aumento de incretinas.
- 6.- **Dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina.** MA: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa renal (SGLT2)  $\rightarrow$  aumenta la excreción de glucosa. Vía oral. RA: infecciones del tracto urinario, cetoacidosis, poliuria. AT: DM2; insuficiencia cardíaca; enfermedad renal crónica.
- 7.- **Inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasas intestinales: acarbosa, miglitol.** MA: reducen la absorción intestinal de glucosa.

\* Los fármacos que logran mayor reducción de peso son los agonistas del receptor GLP-1 y los ISGLT2. La insulina incrementa el peso.

Glucagón. AT: tratamiento por vía parenteral de la hipoglucemia causada por el tratamiento de la diabetes con insulina o antidiabéticos orales. Aunque de elección es glucosa, oral o parenteral.

### Tema 43: Hipolipemiantes

- 1.- **Resinas de intercambio iónico: colestiramina, colestipol, colesevelam.** MA: son resinas catiónicas de intercambio aniónico. Fijan sales biliares en el intestino e impiden su reabsorción, aumentando así su eliminación fecal. FC: vía oral, no se absorben. I: reducen la absorción de fármacos y vitaminas liposolubles. RA: esteatorrea, deficiencias vitamínicas.
- 2.- **Ezetimiba.** MA: inhibe el transportador intestinal de colesterol (proteína NPC1L1).
- 3.- **Fibratos: clofibrato, bezafibrato, gemfibrozilo.** MA: activación de receptores PPAR $\alpha$   $\rightarrow$  activan la lipoproteína-lipasa y la oxidación de ácidos grasos. RA: miopatía, litiasis biliar.
- 4.- **Estatinas: simvastatina, lovastatina, pravastatina, atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina, pitavastatina.**
  - MA: inhiben competitivamente la HMGCoA-reductasa, y con ello la síntesis hepática de colesterol.
  - simvastatina y lovastatina son profármacos (lactonas inactivas  $\rightarrow$  hidroxiacidos activos).
  - Además, las estatinas ejercen un conjunto de acciones pleiotrópicas, que explican su efecto protector sobre el corazón, los vasos y el sistema nervioso. Se deben principalmente al aumento de la expresión de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), con aumento de la producción de óxido nítrico.
  - RA: - miotoxicidad ( $\uparrow$  CPK y rabiomolisis, especialmente la asociación cerivastatina + gemfibrozilo).
  - hepatotoxicidad ( $\uparrow$  transaminasas); aumento del riesgo de diabetes; ginecomastia por rosuvastatina.
- 5.- **Otros hipolipemiantes:**
  - 5.1.- **Evolocumab, alirocumab.** MA: mAbs frente a la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9, que regula el recambio de los receptores LDL en las células hepáticas.
  - 5.2.- **Inclisirán.** MA: ácido ribonucleico de interferencia pequeño (siRNA) bicatenario. En los hepatocitos, utiliza el mecanismo de interferencia del ARN y dirige la ruptura catalítica del ARNm de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.
  - 5.3.- **Lomitapida.** MA: inhibidor selectivo de la proteína de transferencia microsomal (MTP) responsable de la unión y transporte de lípidos entre membranas. At: hipercolesterolemia familiar homocigótica.
  - 5.4.- **Ácido bempedoico.**

- Es un profármaco (que requiere la activación al unirse con coenzima A mediante la acil-CoA sintetasa 1 de cadena muy larga (ACSVL1), convirtiéndose en el fármaco activo. La ACSVL1 se expresa principalmente en el músculo esquelético y en el tejido adiposo, pero no en el hígado.
- Es un inhibidor de la adenosina trifosfato-citrato liasa (ACL), que es una enzima secuencia arriba de la reductasa 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA) en la vía de biosíntesis del colesterol.
- RA: hiperuricemia, dolor en las extremidades y anemia.

### Obesidad

**Orlistat.** MA: inhibe lipasas digestivas. RA: flatulencia, esteatorrea, déficit de vitaminas liposolubles.

**Agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón (arGLP-1): liraglutida, semaglutida.**

**Tirzepatida** es un agonista dual de acción prolongada de los receptores del GLP-1 y del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP).

**Naltrexona/bupropión.**

### Tratamiento síndrome anorexia/caquexia

**Megestrol, dexametasona, dronabinol, ciproheptadina.**

- Los corticoides (dexametasona) aumentan el apetito y la sensación de bienestar durante un corto período de tiempo en estos pacientes. Son útiles en pacientes con expectativa vital corta.
- El acetato de megestrol es un agente progestágeno que ha demostrado mejorar el apetito, la ingesta calórica y el estado nutricional, haciendo ganar peso no acompañado de retención hídrica y mejorando la calidad de vida en pacientes con cáncer. El efecto se percibe a partir de dos o tres semanas, por lo que es necesaria una expectativa vital de varias semanas o meses.

## Tema 44: Hipouricemiantes y Antigotosos

1.- **Fármacos antiinflamatorios: colchicina.**

- MA: inhibe la polimerización de tubulina → interfiere la quimiotaxis leucocitaria y la migración de neutrófilos.
- AT: ataque agudo de gota.
- RA: diarrea, miopatía.
- Alternativa: AINE con gran actividad antiinflamatoria, como fenilbutazona o indometacina.

2.- **Inhibidores de la producción de ácido úrico: alopurinol** (purínico), **febuxostat** (no purínico).

- MA: inhiben la xantina oxidasa.

3.- **Uricosúricos: benzbromarona** (hepatotoxicidad), sulfipirazona (antiagregante), probenecid (aumenta semivida de betalactámicos).

4.- Uricolíticos:

- **Rasburicasa.** Es una urato-oxidasa recombinante. MA: uricolítico: ác.úrico → alantoína. AT: hiperuricemia aguda del síndrome de lisis tumoral tras quimioterapia.
- **Pegloticasa.** Es una urato-oxidasa recombinante pegilada. AT: gota refractaria al tratamiento convencional.

## Tema: 45: Farmacología de Calcio y Fósforo

1.- Sales de calcio. AT: hipocalcemia, osteoporosis.

2.- Parathormona (PTH). FC: vía SC. AT: osteoporosis postmenopáusica.

**Teriparatida:** forma recombinante de un fragmento de la PTH.

- MA: incrementos intermitentes de PTH → aumento de la actividad de formación ósea.
- AT: osteoporosis (grave).

3.- **Cinacalcet, etelcalcetida:** calciomiméticos → moduladores alostéricos del receptor sensible al calcio.

- AT: hiperparatiroidismo secundario a pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis; hipercalcemia en pacientes con carcinoma de paratiroides. RA: hipocalcemia mortal en niños.

4.- Colecalciferol = vitamina D<sub>3</sub>; forma animal de la vitamina D. AT: raquitismo (niños) / osteomalacia (adultos); osteoporosis.



**Calcipotriol:** análogo sintético del calcitriol. AT: psoriasis (por vía tópica).

5.- **Calcitonina:** péptido sintetizado por las células C del tiroides.

- AT: hipercalcemia (+ furosemida ± calcitonina); osteoporosis (+ calcio + vitamina D); dolor asociado a metástasis óseas. Vía parenteral.
- RA: trastornos vasculares (enrojecimiento de cara y manos), mediados por prostaglandinas, que se previenen con un AINE; náuseas y vómitos, que se previenen con metoclopramida. Aumento del riesgo de tumores.

6.- **Difosfonatos = bisfosfonatos: etidronato, clodronato, pamidronato, zoledronato.** Son análogos del pirofosfato.

- AF: estimulan la apoptosis de los osteoclastos → inhiben la resorción ósea (máxima para los nitrogenados heterocíclicos: risedronato, zoledronato).
- FC: baja absorción intestinal.
- AT: prevención y tratamiento de osteoporosis, enfermedad de Paget, hipercalcemia maligna, metástasis óseas.
- RA: úlcera esofágica (por alendronato), osteonecrosis del maxilar, fracturas atípicas de fémur.

7.- **Denosumab.** MA: mAb frente al ligando RANK. FC: vía SC. RA: riesgo de osteonecrosis del maxilar y de fracturas atípicas del fémur. AT: osteoporosis postmenopáusica, pérdida ósea asociada al tratamiento con glucocorticoides.

8.- **Romozosumab.** MA: mAb frente a la esclerotina. MA: osteoporosis grave en mujeres posmenopáusicas con un elevado riesgo de fractura.

## Tema 46: Fármacos Antianémicos

1.- **Hierro.** AT: anemias ferropénicas.

1.1.- Preparados orales (sulfato, gluconato): dotados de cubierta entérica y de liberación controlada.

- RA: intolerancia gástrica, hemocromatosis.

1.2.- Preparados parenterales. (dextrano, sacarosa, carboximaltosa). Deben de utilizarse solo si fracasa la vía oral.

- RA: reacciones anafilácticas, hemosiderosis.

2.- **Ácido fólico. Ácido folínico = leucovorina = ácido N<sup>5</sup>-formil-tetrahidrofólico**

- AT: anemia megaloblástica; reducción de la incidencia de los defectos del tubo neural; ácido folínico para revertir la toxicidad del metotrexato ("terapia de rescate").

3.- **Vitamina B<sub>12</sub>.** Se une al factor intrínseco y se absorbe en el íleon. AT: anemia "perniciosa". Se usan ciano-hidroxi- y metil-cobalamina, por vía IM (ya que hay déficit de factor intrínseco y la vía oral no es útil).

4.- **Factores de crecimiento hematopoyético:**

4.1.- **rhG-CSF: filgrastim, lenograstim.** Estimulan la proliferación de la línea neutrófilo-granulocítica.

- AT: profilaxis y tratamiento de la neutropenia febril secundaria a quimioterapia; recuperación mieloide de la neutropenia posterior a trasplante de médula ósea.

- RA: síndrome pseudogripal, trombocitopenia, toxicidad fetal.

**Pegfilgrastim, lipegfilgrastim:** formas pegiladas de mayor duración de acción.

4.2.- **rhGM-CSF: molgramostim, sargramostim.** Estimulan la proliferación de la línea de granulocitos y macrófagos. AT y RA como los rhG-CSF.

**Plerixafor.** MA: antagonista del receptor 4 de quimoquinas (CXCR4); moviliza células madre hematopoyéticas, desde la médula ósea a sangre periférica. AT: asociado a G-CSF, para la movilización de células madre en trasplante autólogo, en pacientes con linfoma no Hodgkin o mieloma múltiple.

4.3.- **rh-eritropoyetina = epoetina. Epoetina- $\alpha$ , epoetina- $\beta$ , epoetina- $\delta$ , epoetina zeta y darbepoetina- $\alpha$ .** Estimulan la diferenciación terminal de los progenitores de la línea eritroide hasta formar eritrocitos maduros.

- AT: anemia asociada a insuficiencia renal crónica (IRC); anemia de pacientes oncológicos. Para evitar la ferropenia, evaluar la reserva de hierro y administrar suplementos de hierro.

- RA: hipertensión arterial, síndrome pseudogripal, aplasia pura de células rojas (principalmente con la epoetina- $\alpha$  SC), riesgo de progresión tumoral y acortamiento de la supervivencia en pacientes con cáncer.

**Metoxi-polietilenglicol epoetina beta:** es un activador continuo del receptor de eritropoyetina (=CERA); efecto prolongado. FC: vía SC, solo 1-2 dosis/mes. AT: anemia de pacientes con IRC sometidos a diálisis.

4.4.- **Luspatercept**. MA/AF: agente de maduración eritropoyético. AT: anemia dependiente de transfusiones debido a síndromes mielodisplásicos o asociada con beta talasemia.

5.- Tratamiento de la trombocitopenia: romiplostim (peptídico, SC) y eltrombopag (no peptídico, oral). MA: activación del receptor de la trombopoyetina.

6.- Otros:

**Eculizumab, ravulizumab**. MA: mAbs frente a C5. AT: hemoglobinuria paroxística nocturna; síndrome hemolítico urémico atípico, miastenia gravis.

#### **Emicizumab**

- MA: mAb biespecífico (unifica los factores IX y X); imita la función del factor VIII en la hemostasia. No tiene relación estructural ni homología de secuencia con el factor VIII y, por tanto, no induce el desarrollo de inhibidores directos del factor VIII.

- FC: vía SC.

- AT: hemofilia A.

#### **Caplacizumab**

- MA/AF: mAb bivalente humanizado que inhibe la interacción entre el factor von Willebrand y las plaquetas.

- AT: púrpura trombocitopénica trombótica adquirida o autoinmune (aTTP).

**Crizanlizumab**. MA/AF: anticuerpo monoclonal frente a P-selectina.

- AT: prevención de crisis vasooclusivas en la enfermedad de células falciformes.

## Tema 47: Vitaminas

1.- Vitamina A.

- Derivados ácidos: isotretinoína (ácido 13-cis-retinoico), tretinoína (ácido 13-trans-retinoico). AT: tratamiento del acné grave (nodulo-quístico); tretinoína está indicada en la leucemia promielocítica aguda. RA: teratogenia → ECM.

- Tazaroteno. AT: psoriasis.

2.- Vitamina K. Síntesis de factores de coagulación vitamina K-dependientes (II, VII, IX y X). AT: antídoto de los anticoagulantes orales anti-vitamina K (dicumarínicos).

3.- Vitamina E = α-tocoferol. Propiedades antioxidantes.

4.- Ácido L-Ascórbico = vitamina C. Propiedades antioxidantes.

5.- Tiamina = Vitamina B<sub>1</sub>. Deficiencia: beri-beri, neuritis alcohólica → encefalopatía de Wernicke.

6.- Vitamina B<sub>6</sub>. AT: pacientes tratados con fármacos (isoniazida) que interfieren la actividad de la vitamina B<sub>6</sub>.

## Tema 48: Antagonistas de Metales Pesados

1.- Edetato cálcico disódico = EDTA = ácido etilendiaminotetraacético. Quelante de cationes di- y trivalentes.

- AT: intoxicación por Pb.

2.- Dimercaprol = 2,3-dimercaptopropanol = BAL. Quelante de As, Pb, Cd y Hg.

- AT: intoxicación por estos metales.

3.- D-penicilamina = β,β-dimetilcisteína. Quelante de Cu.

- AT: intoxicación por Cu, artritis reumatoide, enfermedad de Wilson y cistinuria.

4.- Trientina. Quelante de Cu. AT: enfermedad de Wilson, en pacientes intolerantes a la D-penicilamina.

5.- Deferoxamina, deferasirox, deferiprona. Quelantes de Fe.

- AT: intoxicación por hierro, hemocromatosis secundaria a transfusiones sanguíneas múltiples.

6.- Poliestirensulfonato sódico. Resina que intercambia sus cationes Na<sup>+</sup> por cationes K<sup>+</sup> de la luz intestinal.

- AT: hiperpotasemia.

7.- Patirómero. AT: hiperpotasemia.

8.- Ciclosilicato de circonio y sodio. AT: hiperpotasemia.

9.- Sevelamero. Captador intestinal de fosfato.

- AT: hiperfosfatemia en pacientes con insuficiencia renal crónica.

10.- Carbonato de lantano. Precipitador intestinal de fosfato.

- AT: hiperfosfatemia en pacientes con insuficiencia renal crónica.

## Temas 49 y 50: Quimioterapia Antineoplásica

### Antimetabolitos → fase S específicos

#### 1.- Análogos del ácido fólico:

##### 1.1.- **Metotrexato**

- MA: 1) inhibición competitiva de la dihidrofólico reductasa → agotamiento reservas de tetrahidrofolato → inhibición de la síntesis de d-TMP, indispensable para la síntesis de ADN; 2) inhibe la síntesis de purinas.

- FC: absorción activa. Metabolitos nefrotóxicos: 7- hidroximetotrexato y ácido 2,4-diamino-N<sup>10</sup>-metilpterico (DAMPA). Eliminación renal; parte se elimina por la bilis → ciclo enterohepático.

- RA: nefrotoxicidad, fibrosis. Si toxicidad: hidratación, alcalinización de la orina para aumentar su excreción renal, y terapia de rescate con ácido fólico.

- AT: 1) a dosis bajas, por vía oral: psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn; 2) a dosis altas, por vía IV: sarcoma osteogénico.

1.2.- **Raltitrexed**. MA: inhibición de timidilato sintetasa. AT: cáncer colorectal avanzado.

1.3.- Pemetrexed. MA: inh. de timidilato sintetasa, dihidrofólico reductasa y otros enzimas dependientes de folato.

#### 2.- Análogos de bases pirimidínicas:

##### 2.1.- **Fluorouracilo**

- MA: 5-FU → ácido 5- fluorodesoxiuridílico, que inhibe irreversiblemente la timidilato sintetasa.

- RA: estomatitis, ataxia cerebelosa.

- AT: adenocarcinomas del tubo digestivo, y mama.

- **Fluoropirimidinas orales: tegafur, capecitabina**. Son transformados a 5-FU a nivel tisular (profármacos).

2.2.- Citarabina: análogo de desoxicitidina. MA: trifosforilación → ara-CTP → inhibe ADN polimerasa  $\alpha$ .

2.3.- Gemcitabina. 2.4.- Azacitidina, decitabina. MA: inhibición irreversible de la DNA-metiltransferasa → "hipometiladores".

#### 3.- Análogos de bases púricas:

3.1.- **6-mercaptopurina, 6-tioguanina**. Son análogos azufrados de hipoxantina y guanina. I: 6-MP es metabolizada por la xantina oxidasa → el tratamiento concomitante con alopurinol exige reducir la dosis de 6-MP.

3.2.- Fludarabina.

##### 3.3.- **Pentostatina, cladribina**.

- MA: inhibición de adenosina desaminasa.

- AT: tricoleucemia = leucemia de células peludas.

3.4.- Nelarabina. 3.5.- Clofarabina.

### Agentes alquilantes

- Son fase-inespecíficos.

- RA: mielotoxicidad, leucemia, teratogenia.

1.- **Mostazas nitrogenadas: melfalán, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida**. Su actividad reside en el grupo bis-cloroetilamina → catión aziridinio muy reactivo → puente cruzado entre dos N<sup>7</sup> de guanina del ADN.

- RA: cistitis hemorrágica, debida a la formación de acroleína, que puede prevenirse mediante hiperhidratación y administración de mesna o N-acetilcisteína; cáncer de vejiga.

2.- Alquilsulfonatos: busulfán.

3.- N-nitrosoureas: carmustina, lomustina, semustina, estramustina, fotemustina, estreptozocina.

4.- Tiotepa.

5.- Alquilantes atípicos: procarbazona, dacarbazina, temozolamida. Actividad por formación de catión metildiazonio.

#### 6.- Complejos de platino:

6.1.- **Cisplatino** = cis-diaminodicloroplatino (II); es un complejo plano.

- MA: formación de un quelato (enlace coordinado) con dos N<sup>7</sup> de guanina, interfiriendo la replicación del ADN.

- FC: administración IV en cloruro de sodio isotónico.

- AT: tumores de testículo, de ovario, cáncer avanzado de vejiga.

- RA: nefrotoxicidad, ototoxicidad, mielotoxicidad, neurotoxicidad, náuseas y vómitos intensos, hipomagnesemia.

6.2.- Carboplatino. RA: mielotoxicidad.

6.3.- Oxaliplatino. RA: neurotoxicidad.

#### Antibióticos Antineoplásicos

1.- **Bleomicina**. Glicopéptido. MA: se intercala entre las dos hebras de ADN → formación de radicales libres → rotura de la hebra de ADN; fase G<sub>2</sub> específico. RA: fibrosis pulmonar.

2.- Actinomicina-D.

3.- **Antraciclinas: doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarrubicina.**

- MA: inhibición de topoisomerasa II; fase S específicos.

- AT: sarcoma de hueso, carcinoma de mama, doxorubicina en liposomas en el sarcoma de Kaposi asociado al SIDA.

- RA: cardiotoxicidad, que puede prevenirse con desrazoxano.

4.- Mitoxantrona. 5.- Mitomicina. 6.- Pixantrona.

#### Derivados de Camptotecina

**Irinotecán** (profármaco de SN38), **topotecán**. MA: inhibición de la topoisomerasa I; fase S específicos. RA: irinotecan puede causar un síndrome colinérgico, que requiere la administración de atropina.

#### Epipodofilotoxinas

**Etopósido, tenipósido**. Derivados semisintéticos de podofilotoxina. MA: inh de la topoisomerasa II. RA: hipotensión.

#### Hidroxiurea

- MA: inhibición de la ribonucleótido reductasa → interfiere la síntesis de ADN; fase S específico.

- AT: policitemia vera, trombocitemia esencial, síndrome hipereosinofílico.

Fármacos que se fijan a la tubulina → actúan sobre la mitosis; fase M específicos.

1.- Alcaloides de la vinca: **vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina, vinflumina**. MA: inhiben la polimerización de tubulina. RA: mielotoxicidad y neurotoxicidad (destaca vincristina).

2.- Taxanos: **paclitaxel, docetaxel**. MA: estabilizan los microtúbulos. RA: reacciones anafilácticas relacionadas con su vehículo Cremophor® (= aceite de ricino polioxietileno), presente en paclitaxel. Cabazitaxel, larotaxel. Ventaja: no son sustratos de la glicoproteína P (mecanismo resistencia de células neoplásicas).

3.- Eribulina.

## Inhibidores de quinasas

Diana - Fármaco	Indicación
<b>ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase)</b> Ceritinib, Alectinib, <b>Crizotinib</b>	Carcinoma de pulmón ALK+
<b>EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) = HER1</b> Afatinib, Gefitinib, <b>Erlotinib</b> , <b>Osimertinib</b>	Carcinoma de pulmón no microcítico EGFR+ Cáncer de páncreas
<b>ROS1</b> <b>Crizotinib</b> , <b>Entrectinib</b>	Carcinoma de pulmón ROS-1+
<b>BCR-ABL, Ph+, y c-kit</b> <b>Imatinib</b> , Dasatinib, Ponatinib, Nilotinib, Bosutinib, Asciminib	LLA(Ph+), LLC(Ph+), LMC(Ph+), tumores del estroma gastrointestinal Síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos
<b>HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)</b> <b>Lapatinib</b> , Neratinib	Cáncer de mama HER2+
<b>BRAF V600 E</b> <b>Dabrafenib</b> , Trametinib, <b>Vemurafenib</b>	Melanoma BRAF V600E+, carcinoma de pulmón no microcítico
<b>Multikinastas (VEGFR, PDGFR, c-kit, RET, SRC...)</b> Sorafenib, <b>Sunitinib</b> , Avapritinib Cabozantinib, Vandetanib, Lenvatinib	Carcinoma de tiroides, hepatocelular, renal
<b>Regorafenib</b>	Cáncer colorrectal, Carcinoma hepatocelular Tumores del estroma gastrointestinal
<b>Pazopanib</b> , Axitinib	Carcinoma renal
<b>BTK (Bruton agammaglobulinemia Tyrosine Kinase)</b> Ibrutinib, Acalabrutinib	LLC, macroglobulinemia de Waldenström
<b>JAK (Janus Kinase)</b> Tofacitinib, Upadacitinib, Baricitinib, Filgotinib	Artritis reumatoide, artritis psoriásica, colitis ulcerosa, dermatitis atópica
<b>Ruxolitinib</b>	Policitemia vera, mielofibrosis

FC: administración oral, elevada unión a proteínas plasmáticas, metabolismo hepático y eliminación por vía biliar. Requieren ajuste posológico en insuficiencia hepática moderada o grave. Interacción con inductores e inhibidores metabólicos, sobre todo del CYP3A4. *Nota: tabla completa en libro de apuntes.*

### Inhibidores PARP

#### **Niraparib, olaparib, rucaparib, talazoparib**

- MA/AF: inhiben enzimas poli (ADP-ribosa) polimerasas (PARP).
- FC: vía oral.
- AT: cáncer de ovario, cáncer de mama HER2-.

### Hormonas

1.- Cáncer de mama (objetivo: suprimir la actividad estrogénica)

1.1.- **Antagonistas de estrógenos: tamoxifeno, toremifeno, fulvestrant.**

1.2.- **Inhibidores de la aromatasa.** AT: cáncer de mama dependiente de estrógenos. RA: aumento de osteoporosis y fracturas óseas, por privación estrogénica.

- Selectivos: 1) esteroides, irreversibles (**formestano, exemestano**).
- 2) no esteroides, reversibles (**anastrozol, letrozol**).
- Inespecífico: aminoglutetimida.

2.- Cáncer de próstata (objetivo: suprimir la actividad androgénica)

**2.1.- Antagonistas de testosterona:**

- esteroide: **ciproterona**.
- no esteroides: **flutamida, nilutamida, bicalutamida, enzalutamida**.

2.2.- Abiraterona. MA: inhibición de 17 $\alpha$ -hidroxilasa/C17,20-liasa.

2.3.- **Agonistas análogos de la GnRH o LHRH: buserelina, goserelina, leuprorelina.** AF: provocan hiposensibilización del receptor de GnRH.

**Modificadores de la Respuesta Biológica**

1.- Imunoestimulantes: **levamisol**. AT: asociación 5-FU + levamisol en cáncer de colon.

**2.- Citoquinas**

2.1.- Interferón  $\alpha$ . AT: leucemia tricócica, micosis fungoide, sarcoma de Kaposi, carcinoma renal.

2.2.- Interleukina-2 = aldesleukina. AT: carcinoma de células renales, melanoma, cáncer colo-rectal, con baja respuesta a los respectivos tratamientos convencionales.

**3. - Inhibidores inmunitarios de los puntos de control (= "Inmunoterapia")**

3.1.- Inhibidores de PD-1 (molécula de muerte celular programada) o de PD-L1 (ligando de muerte celular programada)

- mAbs frente a PD-1: **Pembrolizumab, Nivolumab, Cemiplimab**

- mAbs frente a PD-L1: **Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab**

3.2.- Inhibidores de CTLA-4 (antígeno 4 del linfocito T citotóxico) = CD152. mAbs frente a CTLA-4:

**Ipilimumab, Tremelimumab.**

3.3.- Inhibidores de LAG-3 (gen 3 de activación de linfocitos). mAb frente a LAG-3: relatlimab.

Está justificada y resulta sinérgica la combinación de estos anticuerpos; también con quimioterapia convencional.

4.- **Anticuerpos monoclonales**

<b>Fármaco</b>	<b>Diana</b>	<b>Indicación</b>
<b><u>Pembrolizumab, Nivolumab</u></b>	PD-1	Carcinoma de pulmón no microcítico Melanoma Carcinoma de cabeza y cuello Carcinoma urotelial Carcinoma de células renales Linfoma de Hodgkin clásico (LHc)
<b><u>Durvalumab, Atezolizumab</u></b>	PD-L1	Carcinoma de pulmón no microcítico Carcinoma de pulmón microcítico Carcinoma hepatocelular Carcinoma vías biliares
<b><u>Ipilimumab</u></b>	CTLA-4	Carcinoma de pulmón no microcítico Melanoma Carcinoma de células renales Mesotelioma pleural maligno Carcinoma de esófago
Tremelimumab	CTLA-4	Carcinoma hepatocelular Carcinoma de pulmón no microcítico
<b><u>Cetuximab</u></b> , Panitumumab	EGFR	Carcinoma colorrectal (RAS nativo) Carcinoma de cabeza y cuello
<b><u>Bevacizumab</u></b>	VEGF	Carcinoma colorrectal Carcinoma de mama Carcinoma de pulmón no microcítico Carcinoma de células renales Carcinoma de ovario, cérvix.
Ramucirumab	VEGF	Cáncer colorrectal Cáncer de estómago Carcinoma de pulmón no microcítico Carcinoma hepatocelular
<b><u>Trastuzumab, Pertuzumab</u></b>	HER2	Cáncer de mama Cáncer gástrico
Elotuzumab Daratumumab, Isatuximab Belantamab mafodotin* *agente citotóxico	SLAMF7 CD38 rBCMA	Mieloma múltiple Mieloma múltiple Mieloma múltiple
Obinutuzumab	CD20	Leucemia linfática crónica, linfoma folicular
<b><u>Rituximab</u></b>	CD20	Linfoma no-Hodgkin (LNH) Leucemia linfática crónica (LLC) Artritis reumatoide Granulomatosis

**Anticuerpos monoclonales biespecíficos**

<b>Fármaco</b>	<b>Dianas</b>	<b>Indicación</b>
Blinatumomab	CD19 y CD3	Leucemia linfoblástica aguda
Talquetamab	GPRC5D y CD3	Mieloma múltiple
Teclistamab	BCMA y CD3	Mieloma múltiple
Amivantamab	EGFR y MET	Carcinoma pulmón no microcítico
Emicizumab	Factores IXa y X	Hemofilia A
Caplacizumab	2 x Factor von Willebrand	Púrpura trombocitopénica trombótica adquirida

BCMA = antígeno de maduración de linfocitos B.

GPRC5D = receptor acoplado a proteínas G de la familia C, grupo 5 y miembro D.

MET = factor de transición epitelial mesenquimal.

**Otros Fármacos para el Tratamiento del Cáncer**

- 1.- **Anagrelida**. MA: bloquea el receptor c-mpl de trombopoyetina → inhibición de la megacariocitopoyesis → reducción de la formación de plaquetas. AT: trombocitemia esencial.
- 2.- **BCG**: preparado liofilizado de microorganismos vivos atenuados de la cepa Calmette-Guerin de *Mycobacterium bovis*. FC: administración intravesical. AT: carcinoma de vejiga.
- 3.- **Bortezomib, ixazomib, carfilzomib**. MA: inhibidor del proteasoma. AT: mieloma múltiple.
- 4.- **Tretinoína**. Derivado ácido de vitamina A. AT: leucemia promielocítica aguda.
- 5.- **Bexaroteno**. AT: linfoma cutáneo de células T avanzado.
- 6.- **Trabectedina** = ecteinascidina. Se obtiene a partir de un organismo marino. MA: se une al surco menor del ADN. AT: sarcoma de tejidos blandos.
- 7.- **Mitotano**. AF: actividad citotóxica sobre la corteza suprarrenal. AT: carcinoma corticosuprarrenal avanzado. RA: aumento del tiempo de hemorragia.
- 8.- **Tasonermina** = TNF $\alpha$  humano recombinante. AT: sarcoma.
- 9.- **Lenalidomida**. Estructuralmente relacionada con talidomida.
  - AT: mieloma múltiple; también están indicadas **talidomida y pomolidomida**.
  - RA: neutropenia, trombocitopenia, tromboembolismo venoso y pulmonar, teratogenia.
- 10.- **Vismodegib**. MA: se une e inhibe la proteína transmembrana Smoothed (SMO), por lo que bloquea la señal de transducción Hedgehog, bloqueando los genes involucrados en la proliferación, supervivencia y diferenciación de las células. AT: tratamiento por vía oral de adultos con carcinoma de células basales.

**Desintoxicantes de Antineoplásicos**

- 1.- **Amifostina**. Profármaco: por desfosforilación (fosfatasa alcalina de la membrana celular) → un diaminotiol, el cual neutraliza fármacos, metabolitos y radicales libres. AT: protección de las células sanas del organismo frente a la citotoxicidad de la quimioterapia y la radioterapia.
- 2.- **Rasburicasa**. Es una urato-oxidasa que cataliza la oxidación del ácido úrico en alantoína. AT: hiperuricemia aguda por lisis tumoral tras quimioterapia.
- 3.- **Palifermina**. Factor de crecimiento de queratinocitos (KGF) humano recombinante. AT: mucositis oral tras quimio o radioterapia.
- 4.- **Ácido fólnico**. Restablece el déficit de folatos que ocasiona la inhibición de la dihidrofolato reductasa. AT: revertir la toxicidad de metotrexato ("terapia de rescate con ácido fólnico").
- 5.- **Mesna**. Aporta grupos sulfhidrido (-SH) para neutralizar radicales libres y compuestos tóxicos (acroleína). AT: prevención de cistitis hemorrágica por mostazas nitrogenadas.
- 6.- **Desrazoxano**. Derivado de EDTA, quelante, que interfiere la generación de radicales libres mediada por hierro. AT: prevención de la cardiotoxicidad por antraciclinas.



## Tema 51: Inmunosupresores

- 1.- **Inhibidores de calcineurina** (previa unión a una inmunofilina)
    - 1.1.- **Ciclosporina**. RA: nefrotoxicidad, hiperplasia gingival, hipertensión, hiperpotasemia, hipertricosis.
    - 1.2.- **Tacrólimus**.
  - 2.- **Inhibidores de m-TOR** (previa unión a una inmunofilina)
    - 2.1.- **Sirólimus = rapamicina**.
    - 2.2.- **Everólimus**.
    - 2.3.- **Temsirólimus**. AT: carcinoma renal.
  - 3.- **Antimetabolitos**
    - 3.1.- **Micofenolato mofetilo**. Profármaco de ácido micofenólico. MA: inh de inosinamonofosfato deshidrogenasa.
    - 3.2.- **Micofenolato sódico** (menos diarrea).
    - 3.3.- **Azatioprina**. Profármaco de 6-mercaptopurina. MA: inhibe síntesis de purinas. RA: mielotoxicidad.
- Nota: varios inmunosupresores se han asociado a patologías por virus latentes (ej: nefropatía por poliomavirus).
- 4.- **Glucocorticoides**
  - 5.- **Anticuerpos**. AT: rechazo agudo de trasplante.
    - 5.1.- **Globulinas antilinfocitarias**.
    - 5.2.- **Basiliximab**. mAb frente al receptor de IL-2 (=CD25).
    - 5.3.- **Muromonab**. mAb frente a linfocitos T CD3+.
  - 6.- **Bloqueantes de las señales de coestimulación: Belatacept, abatacept.**

## Tema 52: Dermatológicos

- 1.- **Antiacnéicos**:
  - ác. azelaico.
  - peróxido de benzoilo.
  - **tretinoína, isotretinoína**. RA: teratogenia.
  - adapaleno.
  - antibióticos: eritromicina, clindamicina, tetraciclina.
- 2.- **Queratolíticos**:
  - **Ác. acetilsalicílico**, ác. benzoico, ác. láctico.
  - **Ácido 5-aminolevulínico**.
    - MA: sustancia fotosensibilizante utilizada en la terapia fotodinámica/de radiación.
    - AT: queratosis actínica, carcinoma basocelular.
  - **Imiquimod**.
    - MA/AF: agonista de receptores de tipo Toll 7 y 8 e induce la liberación de interferón  $\alpha$  y otras citoquinas.
    - AT: por vía tópica en verrugas genitales, carcinoma basocelular de piel y queratosis actínicas.
- 3.- **Analgésicos: capsaicina**, vía tópica. AT: neuralgia postherpética.
- 4.- **Dermatitis atópica**:
 

**Tacrolimus y pimecrolimus**: AT: dermatitis atópica. RA: riesgo de tumores (principalmente cutáneos y linfomas).

**Crisaborol**

  - MA: inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4).
  - AT: dermatitis atópica.
- 5.- **Psoriasis**:
 

**Ustekinumab, guselkumab, tildrakizumab, risankizumab**

  - MA: anticuerpos monoclonales anti IL-23. Ustekinumab es además anti IL-12.
  - AT: psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn.

**Secukinumab, ixekizumab**

  - MA: anticuerpos monoclonales anti IL-17.

- RA: infecciones del tracto respiratorio alto; candidiasis mucocutánea.

- AT: psoriasis en placa; artritis psoriásica.

#### **Apremilast**

- MA: inhibidor oral selectivo de la fosfodiesterasa 4 (PDE4).

- AT: psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Behçet.

#### **Dimetilfumarato**

- AT: psoriasis, esclerosis múltiple.

### **6.- Degeneración macular** (húmeda o exudativa)

6.1.- Inhibidores del VEGF (= factor de crecimiento del endotelio vascular). FC: administración intravítrea.

- **Ranibizumab**. Mab frente a VEGF.

- **Pegatinib**, que no es un Mab.

6.2.- **Verteporfina**. MA: fotosensibilizador (activado por luz) → oxígeno libre local → destrucción celular. FC: administración IV.

6.3.- Aflibercept. FC: administración intravítrea.

7.- Otros:

#### **Ritlecitinib**

- MA: inhibidor dual de la Janus quinasa 3 (JAK3) y de la tirosina quinasa expresada en la familia del carcinoma hepatocelular (TEC).

- AT: alopecia areata.

**Tesamorelina**: análogo del factor de liberación de la hormona del crecimiento (GRF). AT: lipodistrofia de los pacientes VIH tratados con antiretrovirales.

### **Resumen de mAb utilizados en AT distintas al cáncer**

Tema	MAB	MA	AT
2	Rozanolixizumab	FcRn	Aumenta eliminación de IgG en miastenia gravis
8	<b>Galcanezumab</b> <b>Erenumab</b> Fremanezumab Eptinezumab	CGRP	Profilaxis de migraña
10	Belimumab	BLYS = BAFF	Lupus eritematoso sistémico
	Ladanelumab	Inhibe actividad proteolítica de calicreína	Limita generación de bradicinina en angioedema hereditario
	Siltuximab	IL-6	Enfermedad de Castleman multicéntrica
12/33	<b>Infliximab</b> <b>Adalimumab</b>	TNF $\alpha$	Artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, Psoriasis
	Golimumab	TNF $\alpha$	Artritis reumatoide, artritis psoriásica, colitis ulcerosa
12	Certolizumab		Artritis reumatoide, artritis psoriásica
	<b>Tocilizumab</b> Sarilumab	IL-6	Artritis reumatoide, arteritis de células gigantes
	Canakinumab	IL-1	Artritis reumatoide, síndromes asociados a criopirina
20	Ofatumumab Ocrelizumab <b>Rituximab</b>	CD20	Esclerosis múltiple
	<b>Natalizumab</b>	Integrina $\alpha$ 4	Esclerosis múltiple
	Alemtuzumab	CD52	Esclerosis múltiple
24	Lecanemab Aducanumab Donanemab Gantenerumab	$\beta$ -amiloide	Enfermedad de Alzheimer
31	<b>Omalizumab</b>	IgE	Asma alérgica grave, urticaria crónica Rinosinusitis crónica con pólipos nasales

	Mepolizumab Reslizumab Benralizumab Tezepelumab	IL-5 IL-5 Receptor IL-5 TSLP	Asma eosinofílica grave Asma grave
31/52	<b>Dupilumab</b>	IL-4, IL-13	Asma grave, dermatitis atópica Rinosinusitis crónica con pólipos nasales
33	Vedolizumab Mirikizumab	Integrina $\alpha 4\beta 7$ IL-23	Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa Colitis ulcerosa
35	<b>Abciximab</b> Idarucizumab	GPIIb/IIIa Dabigatrán	Angioplastia coronaria Antídoto de dabigatrán
43	Evolocumab Alirocumab	PCSK9	Hipercolesterolemia primaria
45	<b>Denosumab</b> Romosozumab	RANK Esclerostina	Osteoporosis Osteoporosis
46	Eculizumab Ravulizumab	C5	Hemoglobinuria paroxística nocturna síndrome hemolítico urémico atípico miastenia gravis, neuromielitis óptica
	<b>Emicizumab</b>	Factor IX activado y factor X	Hemofilia A (restaura la función del FVIIIa deficiente)
	Marstacimab	anti-TFPI (vía del factor tisular)	Profilaxis de hemorragias en hemofilia A o B
	Caplacizumab	Factor von Willebrand	Púrpura trombocitopénica trombótica
	Crizanlizumab	P-selectina	Crisis vaso-oclusivas en pacientes con enfermedad de células falciformes
51	Basiliximab Muromonab	IL-2 CD3	Prevención rechazo trasplante Rechazo agudo trasplante
52	<b>Secukinumab</b> Ixekizumab Ranibizumab	IL-17 VEGF	Psoriasis, artritis psoriásica Degeneración macular neovascular = húmeda = exudativa
52/33	Guselkumab Tildrakizumab Risankizumab Ustekinumab	IL-23 IL-23, IL-12	Psoriasis, artritis psoriásica, Enfermedad de Crohn Psoriasis, artritis psoriásica, Enfermedad de Crohn
Micro	Palivizumab Nirsevimab	Proteína F (antígeno A) Proteína F (antígeno Ø)	Prevención infección por VRS Prevención infección por VRS

BCMA = Antígeno de Maduración de Células B

BlyS = Forma soluble de la proteína Estimuladora de Linfocitos B humanos = BAFF = Factor Activador de Células B = TNFSF13B = Miembro 13b de la Superfamilia TNF

CGRP = Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina

CTLA-4 = Antígeno 4 del Linfocito T Citotóxico

EGFR = Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano = ErbB-1 = HER1

HER2 = Receptor-2 del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano = ErbB-2

PCSK9 = Proproteína Convertasa Subtilisina/Kexina tipo 9

PD-L1 = Ligando 1 de Muerte Programada

RANK = Receptor Activador para el Factor Nuclear  $\kappa$  B

SLAMF7 = Miembro 7 de la Familia de Moléculas de Señalización de la Activación de Linfocitos

TSLP = Linfopoyetina estromal tímica

VEGF = Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular